



Università degli Studi di Trieste
Dipartimento di Scienza Mediche
Chirurgiche e della Salute

12.05 Le dislipidemie: come e quando trattarle,
le differenze di genere - *Luigi Cattin*

**IX CONGRESSO REGIONALE
ANCE FVG**

CUORE & DONNA

CUORE & DONNA



SABATO 14 SETTEMBRE 2019
Teatro "G. MODENA", PALMANOVA (UD)

Elenco degli argomenti trattati

- Differenze legate al sesso nella risposta ai farmaci ipocolesterolemizzanti.
- Profilo di rischio ed effetti avversi in relazione al sesso.
- Prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria con riferimento particolare alle linee guida internazionali.

RISK-ENHANCING FACTORS



- **Family history of premature ASCVD** (males, age <55 y; females, age <65 y)
- **Primary hypercholesterolemia** (LDL-C, 160–189 mg/dL [4.1–4.8 mmol/L]; non-HDL-C 190–219 mg/dL [4.9–5.6 mmol/L])*
- **Metabolic syndrome** (increased waist circumference, elevated triglycerides [>175 mg/dL], elevated blood pressure, elevated glucose, and low HDL-C [<40 mg/dL in men; <50 in women mg/dL] are factors; tally of 3 makes the diagnosis)
- **Chronic kidney disease** (eGFR 15–59 mL/min/1.73 m² with or without albuminuria; not treated with dialysis or kidney transplantation)
- **Chronic inflammatory conditions** such as psoriasis, RA, or HIV/AIDS
- **History of premature menopause (before age 40 y) and history of pregnancy-associated conditions that increase later ASCVD risk such as preeclampsia**
- **High-risk race/ethnicities** (e.g., South Asian ancestry)
- **Lipid/biomarkers:** Associated with increased ASCVD risk
 - Persistently* elevated, primary hypertriglyceridemia (≥ 175 mg/dL);
 - If measured:
 - **Elevated high-sensitivity C-reactive protein** (≥ 2.0 mg/L)
 - **Elevated Lp(a):** A relative indication for its measurement is family history of premature ASCVD. An Lp(a) ≥ 50 mg/dL or ≥ 125 nmol/L constitutes a risk-enhancing factor especially at higher levels of Lp(a).
 - **Elevated apoB** ≥ 130 mg/dL: A relative indication for its measurement would be triglyceride ≥ 200 mg/dL. A level ≥ 130 mg/dL corresponds to an LDL-C >160 mg/dL and constitutes a risk-enhancing factor
 - **ABI** <0.9

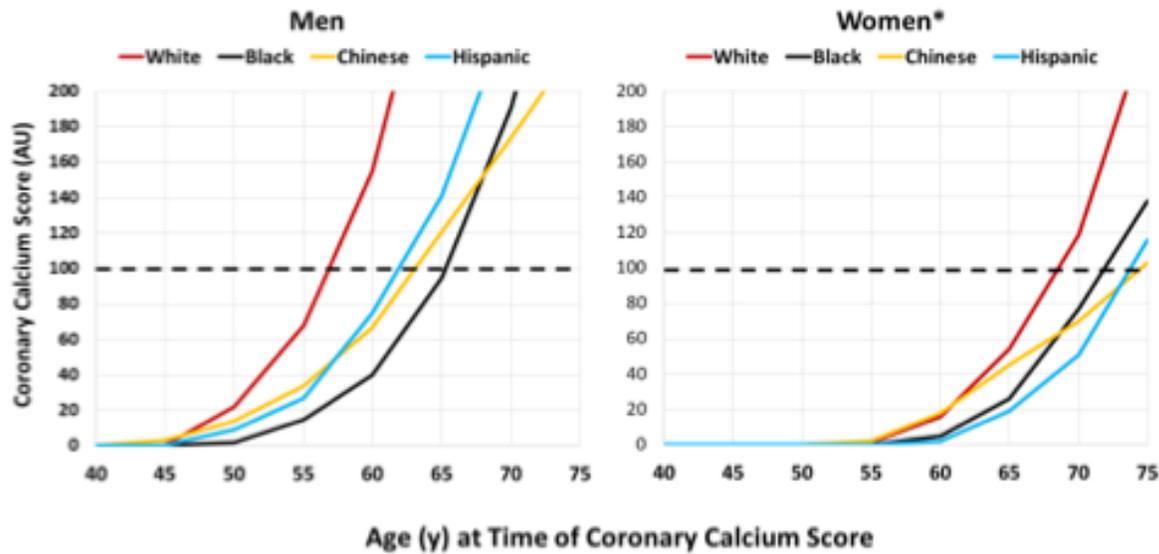


Le donne rispetto agli uomini hanno:

- Livelli più bassi di colesterolo prima, più elevati dopo la menopausa.
- Anomalie dell'assetto lipidico di più frequente riscontro.
- Incidenza di CAD aumenta dopo la menopausa.
- Tasso di mortalità coronarica più elevato. *

* Nichols M et al, Eur Heart J 2014; Kulenovic I et al, Prev Med 2016; Leening M et al, BMJ 2014; Yusuf et al, Lancet 2004; Garcia M et al, Circ Res 2016.

Levels of CAC score (75th percentile for age, sex, and race/ethnicity)



Obiettivi di Diagnosi e Terapia

➤ Dosaggio di colesterolemia totale (CT), HDL colesterolo (HDL-C) e trigliceridemia (TG).

➤ Calcolo di LDL-C (Friedewald):

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$$

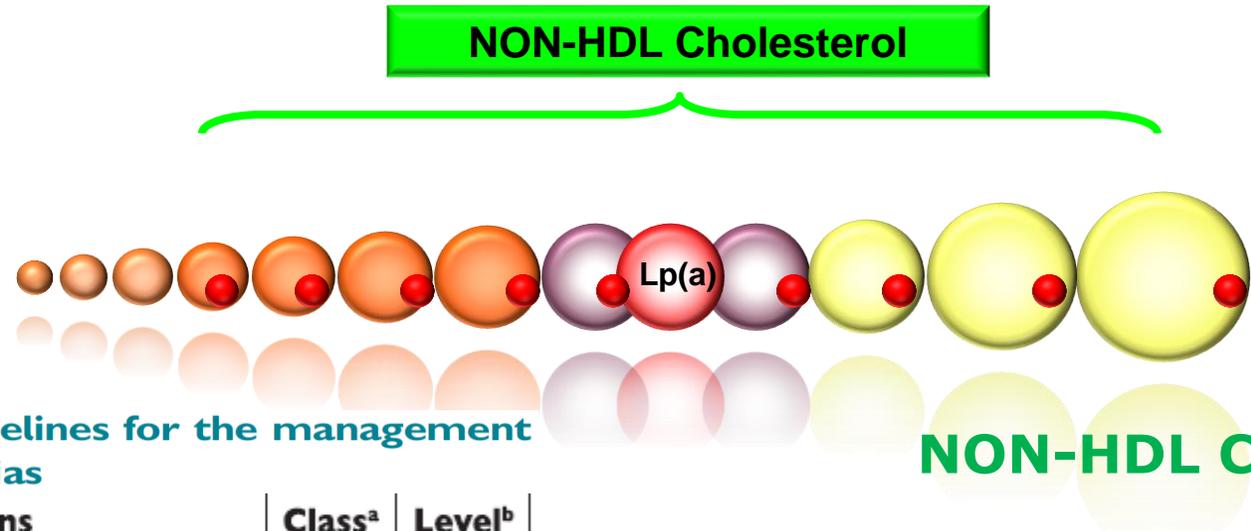
➤ Calcolo di nonHDL-C:

$$\text{nonHDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C}$$



Non-HDL-C and Apo B in Diabetes- Guidelines

● APO B



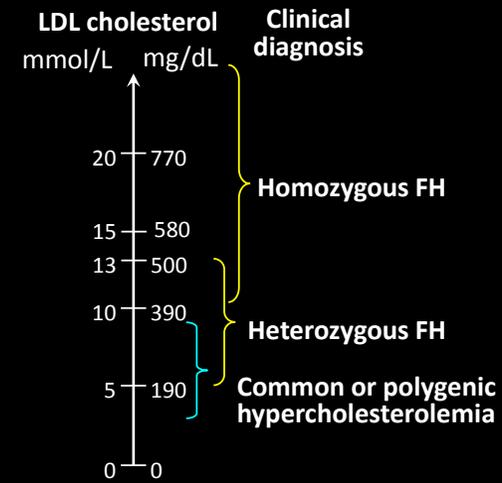
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with type 2 diabetes and CVD or CKD, and in those without CVD who are over the age of 40 years with one or more other CVD risk factors or markers of target organ damage, the recommended goal for LDL-C is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) and the secondary goal for non-HDL-C is <2.6 mmol/L (100 mg/dL) and for apo B is <80 mg/dL.	I	B
In all people with type 2 diabetes LDL-C <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) is the primary target. Non-HDL-C <3.3 mmol/L (130 mg/dL) and apo B <100 mg/dL are the secondary targets.	I	B

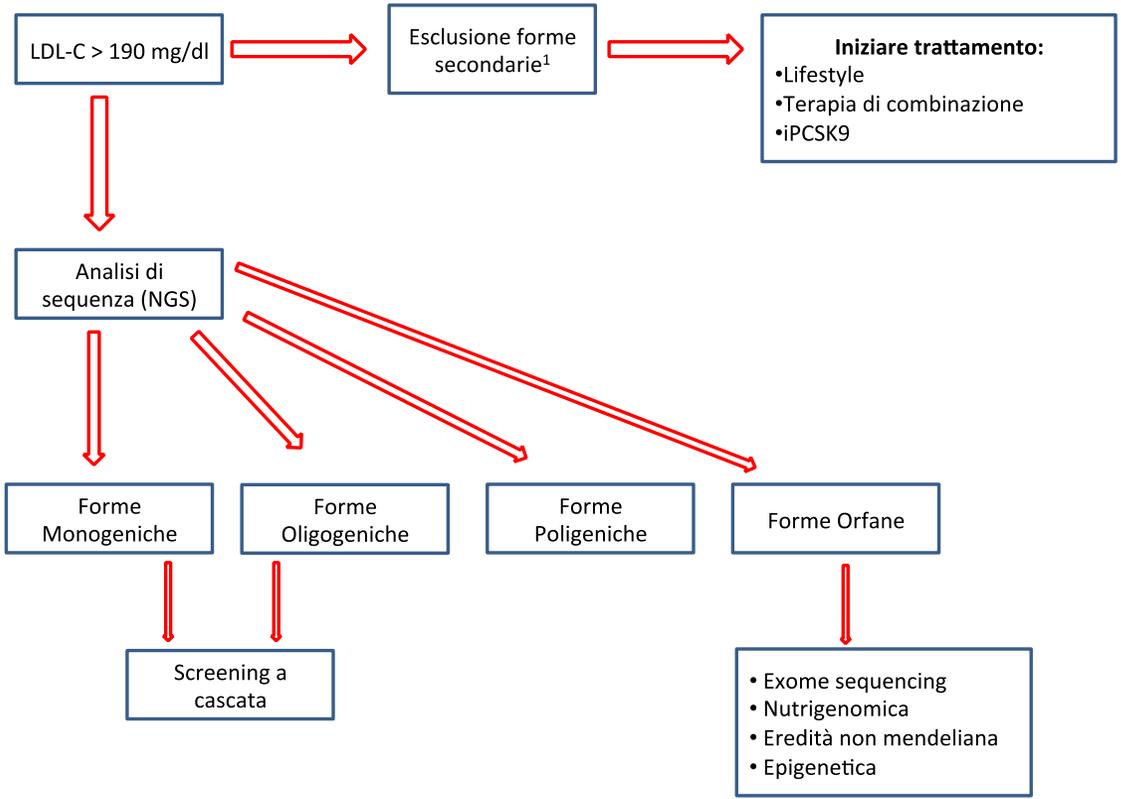
- ✓ Secondary goal: ATP III, ADA/ACC
- ✓ Inexpensive, easy to calculate:
Total cholesterol – HDL-C
- ✓ Target levels easy to remember:
Non HDL-C goals: LDL-C goal + 0.8 mmol/L (30 mg/dL)
- ✓ Better CV predictor than LDL-C in diabetics since it takes into account all the atherogenic lipids!



Familial Hypercholesterolaemia (FH)

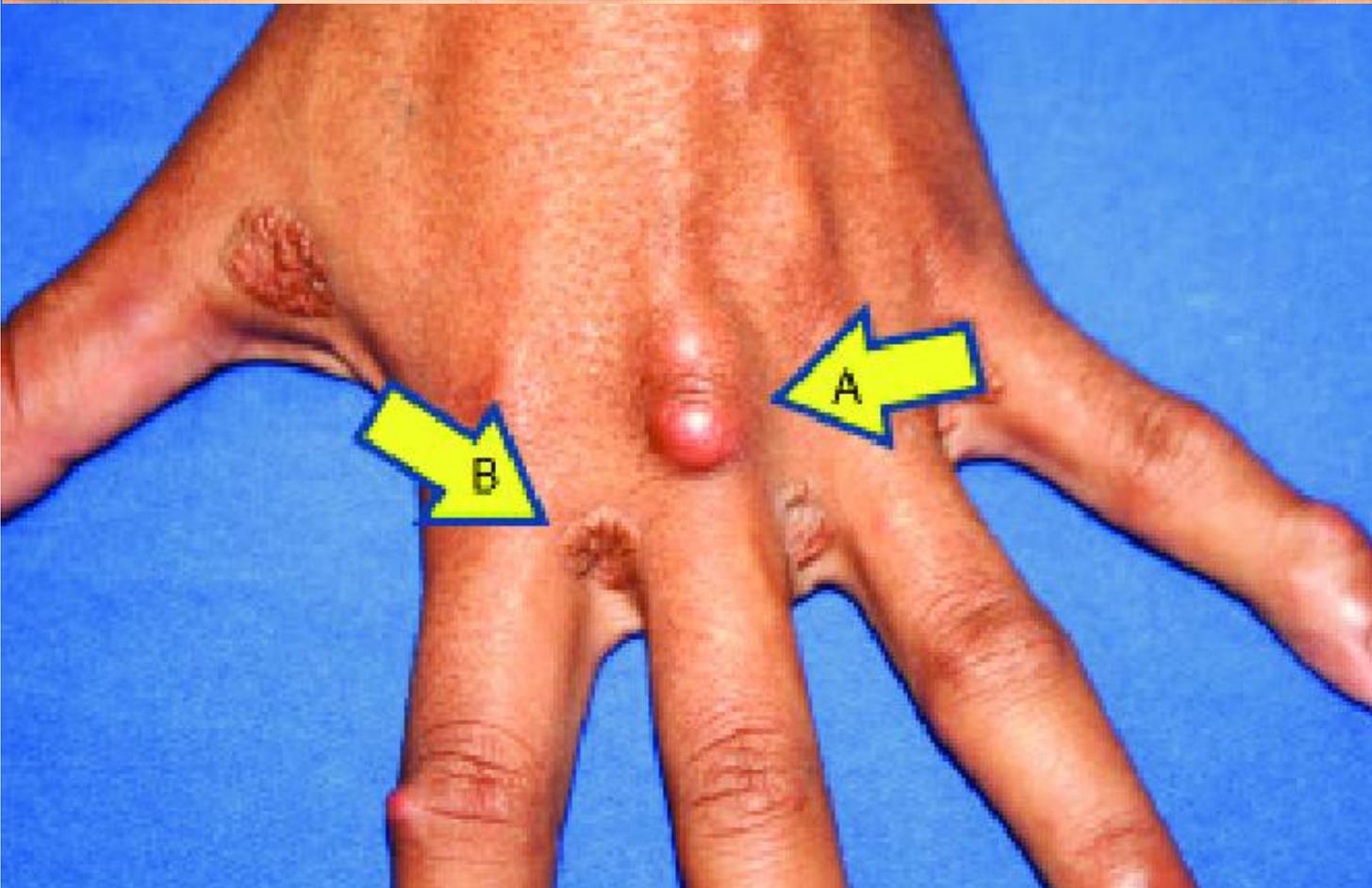


The most frequently mutated gene in FH is the LDL receptor gene





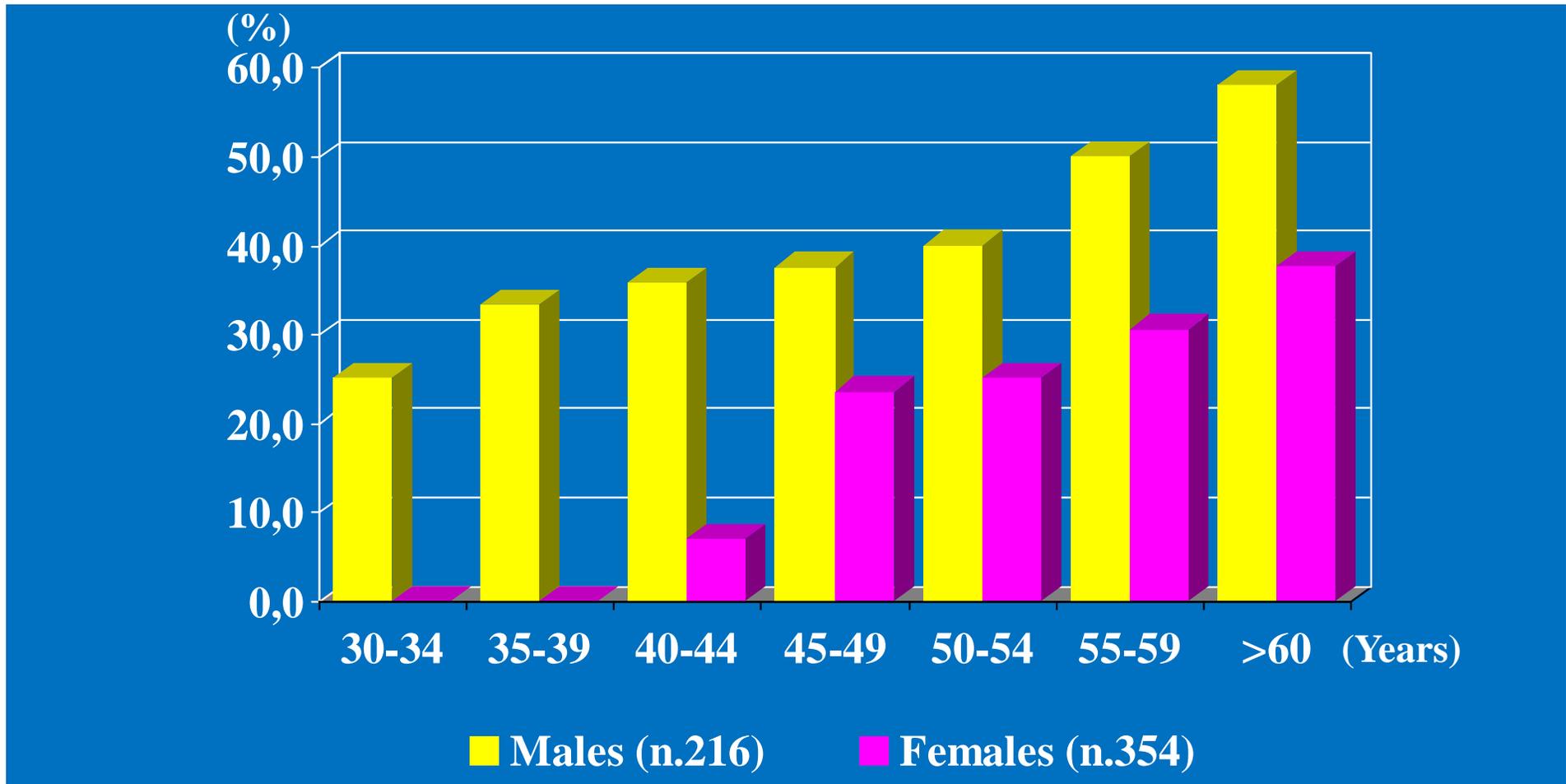
Arco corneale



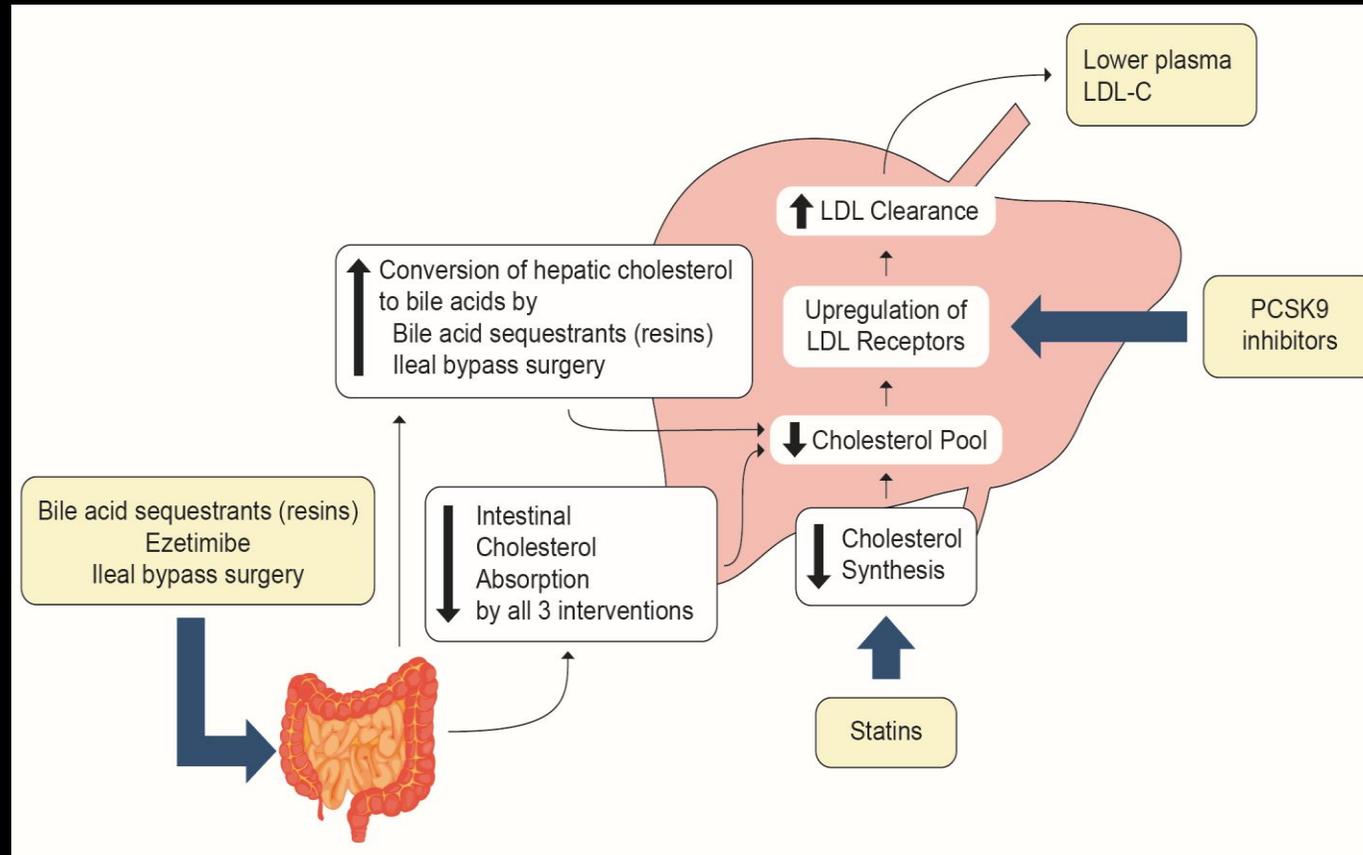
Xantomi tendinei (A)

Xantomi cutanei (B)

CHD in Italian ADH 1 heterozygotes



Site of Action of LDL-lowering Therapies



La Nota 13

Gazzetta Ufficiale n. 83 del 9 Aprile 2013

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

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi^o, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
CATEGORIE DI RISCHIO*			
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo	Modifica dello stile di vita	simvastatina
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%			
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%			
Pazienti con rischio molto alto: - score ≥10%			

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)
Perk J et al. Atherosclerosis (2012) 223:1-68

A rischio alto oltre a coloro che presentano un risk score >5% e < 10% per CVD fatale, i pazienti con dislipidemie familiari, con ipertensione severa, i diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²).

A rischio molto alto oltre ai soggetti con score >10%, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

Ipolipemizzanti:

Fibrati:

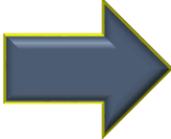
- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

Statine:

- simvastatina
- pravastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- atorvastatina
- rosuvastatina

Altri:

- PUFA-N3
- ezetimibe





(^o)La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.

(*) Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

§ Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (>40 mg).

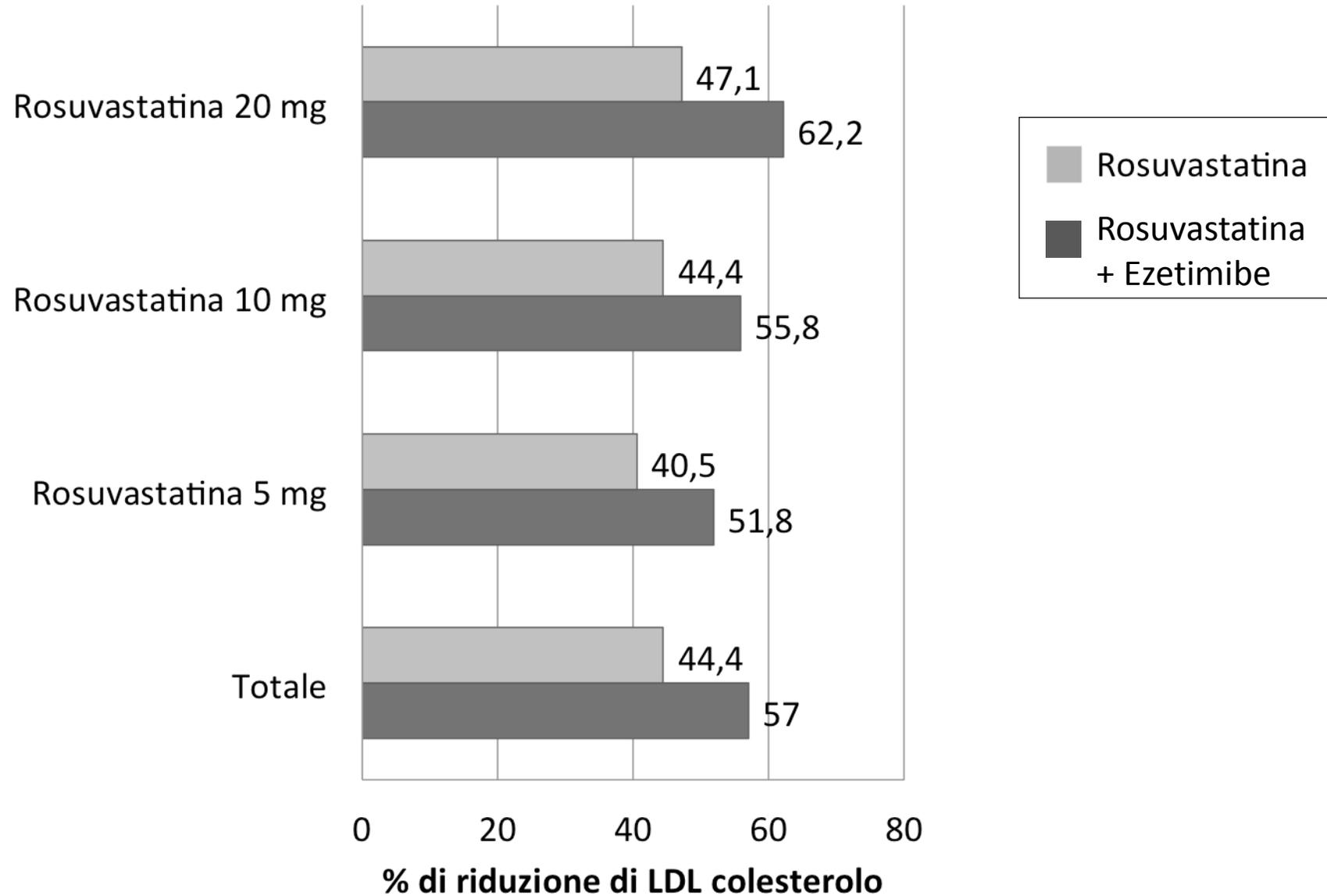
Differenze Sesso–Specifiche nella Farmacologia delle Statine

Le donne: *

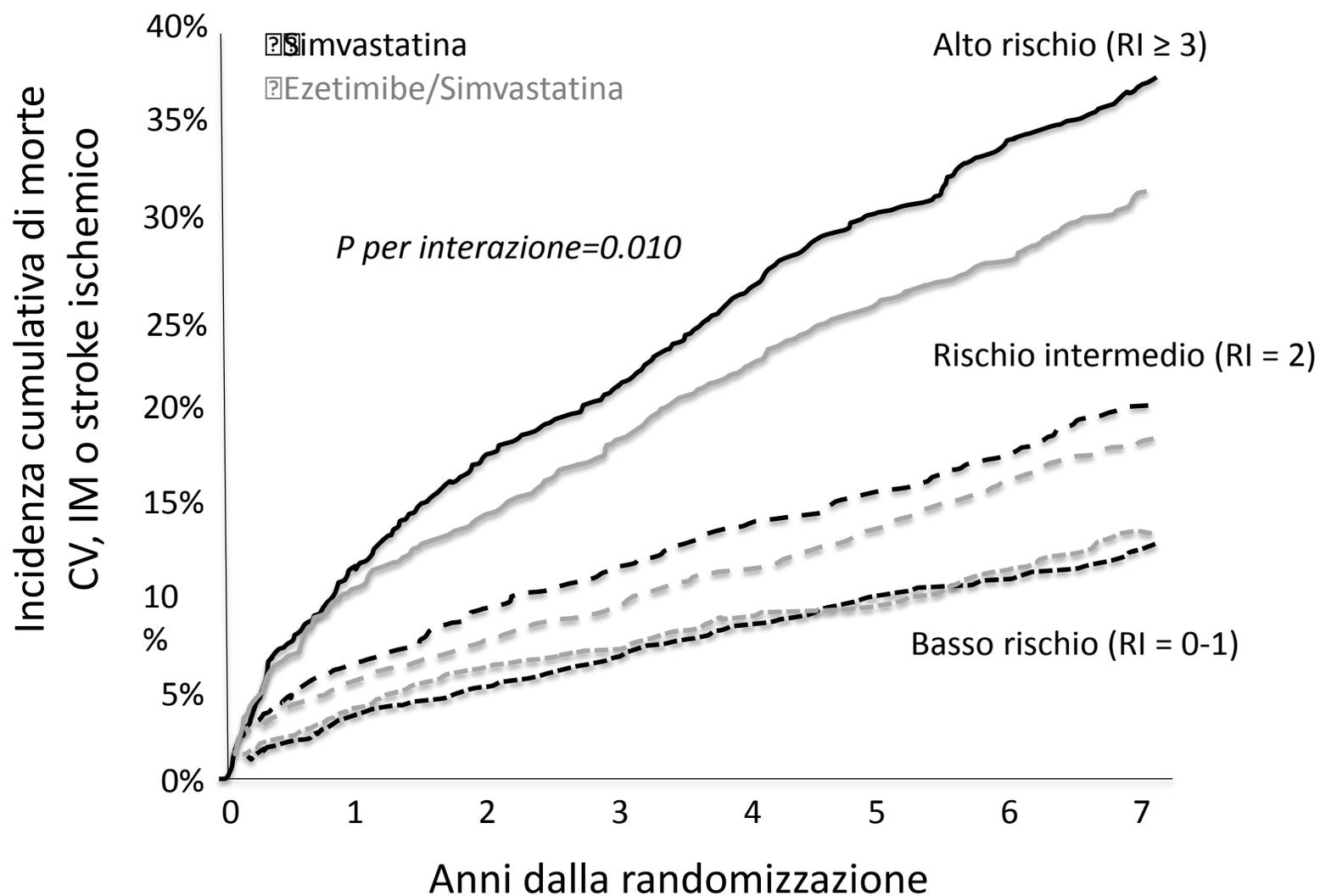
- Il citocromo epatico CYP3A4, altamente polimorfico, è più attivo;
- le statine lipofile (sinva, atorva e rosuvastatina) sono meno attive;
- Livelli elevati di estradiolo riducono l'attività di HMGcoA reduttasi;
- beneficiano di una minore riduzione della colesterolemia;
- raggiungono con minore frequenza di *target* raccomandati;
- sono oggetto frequentemente di prescrizioni non adeguate;
- raggiungono con minor frequenza gli *outcome* clinici.

*Mombelli et al, J Clin Lipidol 2015; Arca M et al, JAMA 1994; Wolbold K et al, Hepatology 2003.

Riduzione di LDL-C con l'aggiunta di ezetimibe



Stratificazione del Rischio nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta



STATIN INTOLERANCE: CLINICAL RELEVANCE

⑩ Non-adherence :

∞ In up to 75% of former statin users, the prevailing reason for non-adherence or statin discontinuation is the onset of side effects* [Cohen 2012]

⑩ Rate of reported statin-related events* :

- ∞ 2% to 5% in RCT, randomized, placebo controlled large statin trials
- ∞ As high as 15-20% in observational studies [i.e. PRIMO, Bruckert 2005]
- ∞ STOMP - Effect of STatins On skeletal Muscle Performance [Parker et al Circulation 2013]: 9.4% on Atorva 80 mg for 6 months vs 4.5 placebo (p=0.05), net effect of about 5%

⑩ HOWEVER:

- ∞ Cleveland Clinic: 63.2% patients with previous SI (∩ 2 statins) were able to tolerate daily statin therapy [Mampuya WM et al. 2013]
- ∞ Zhang et al [Ann Int Med 2013] showed that 90% of patients reporting muscle-related side effects to one statin were able to tolerate an alternative statin with continued use at 12 months

* Muscle-related



Effetti Avversi (EA) delle Statine

La tossicità muscolare:

- Miopatia¹: la forma più comune, non sembra prediligere le donne;
- Rabbdomiolisi²: molto rara (<1:10.000), più frequente nelle donne.

Diabete mellito³:

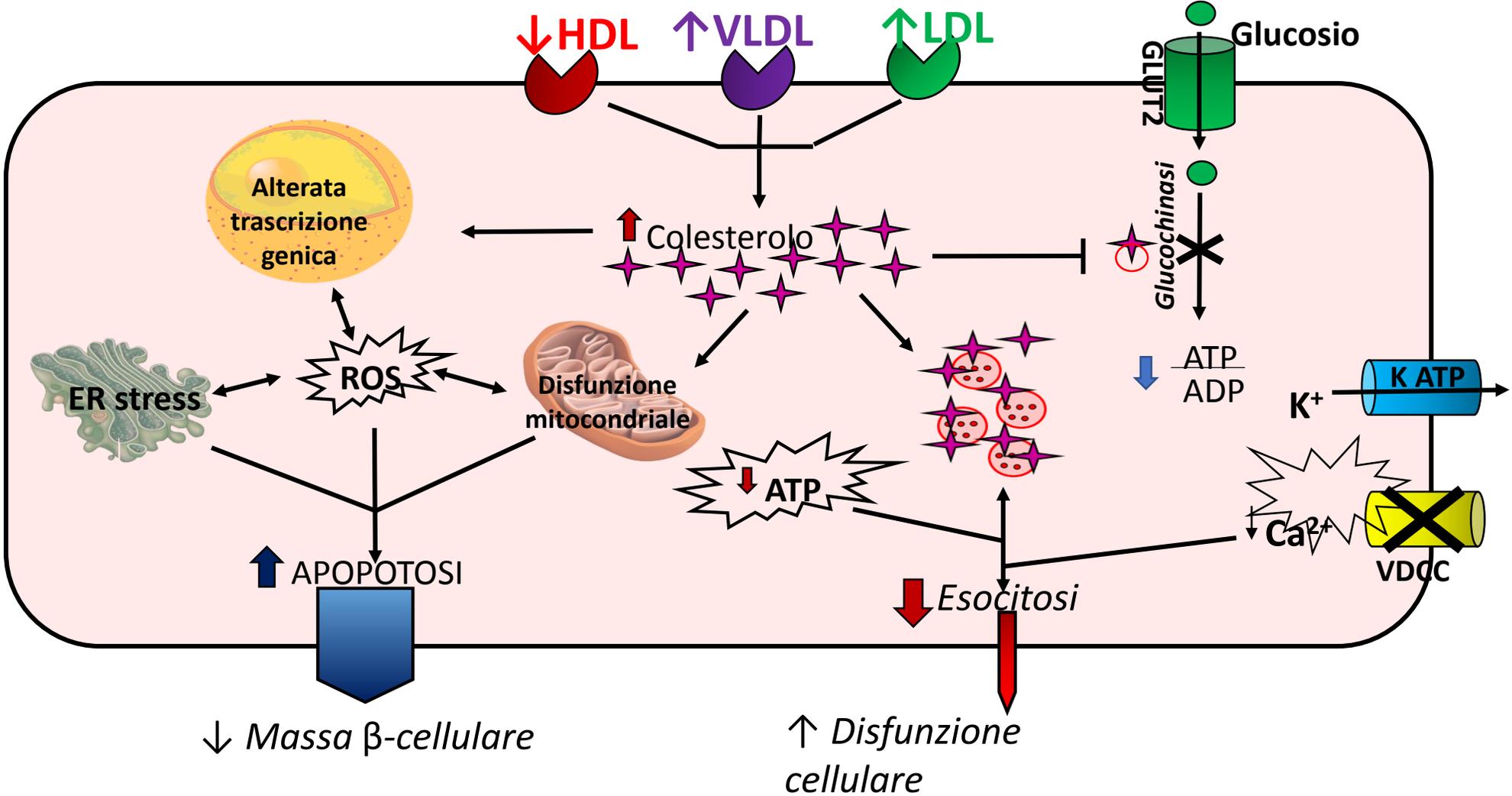
Diverse meta-analisi di studi randomizzati hanno riportato che la terapia con statine è associata in modo dose-dipendente all'aumento del rischio di insorgenza di DMT2 (41, 42).

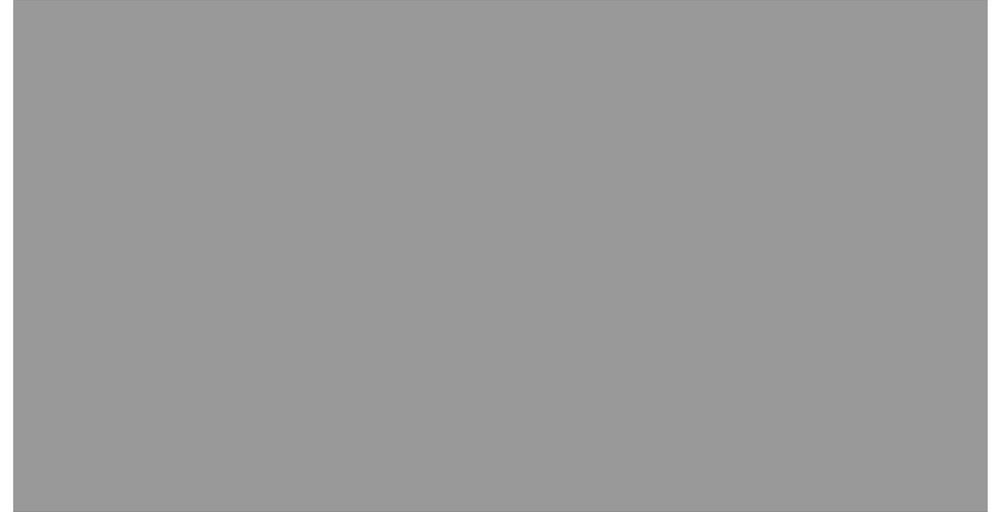
1) Kostis WJ et al, JACC 2012.

2) Schech S et al, Drug Saf 2007.

3) Navarese EP et al, Am J Cardiol 2013; Yu Q et al, Front Pharmacol 2017.

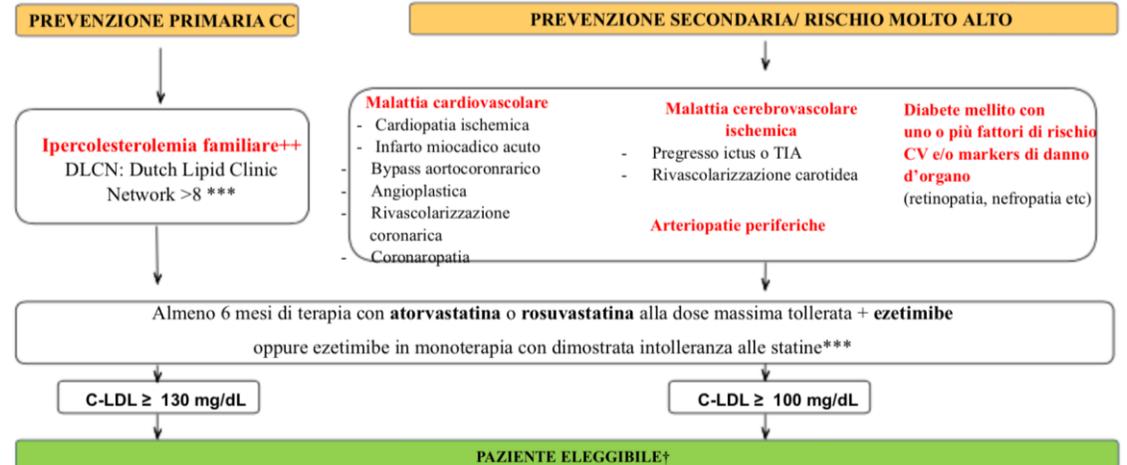
Meccanismi molecolari del danno indotto dal colesterolo nella cellula beta-pancreatica





Criteri di eleggibilità Repatha

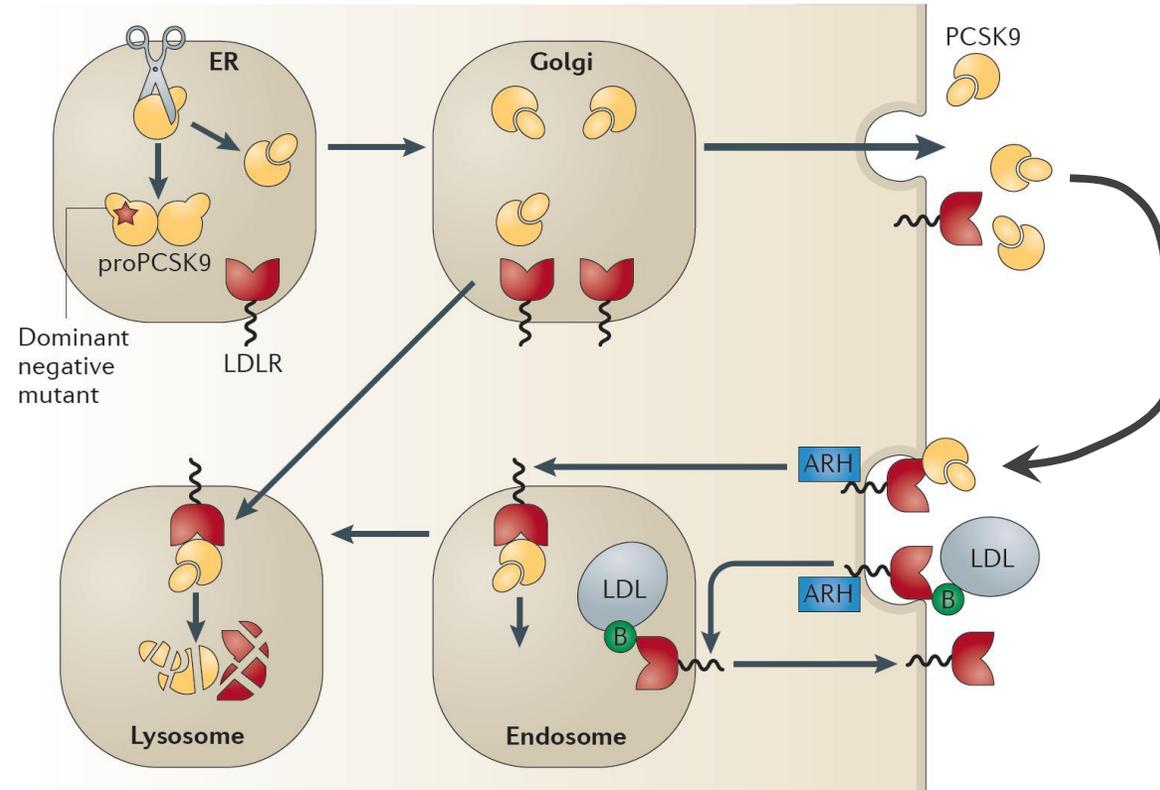
Pazienti età $\geq 18 \leq 80$ anni



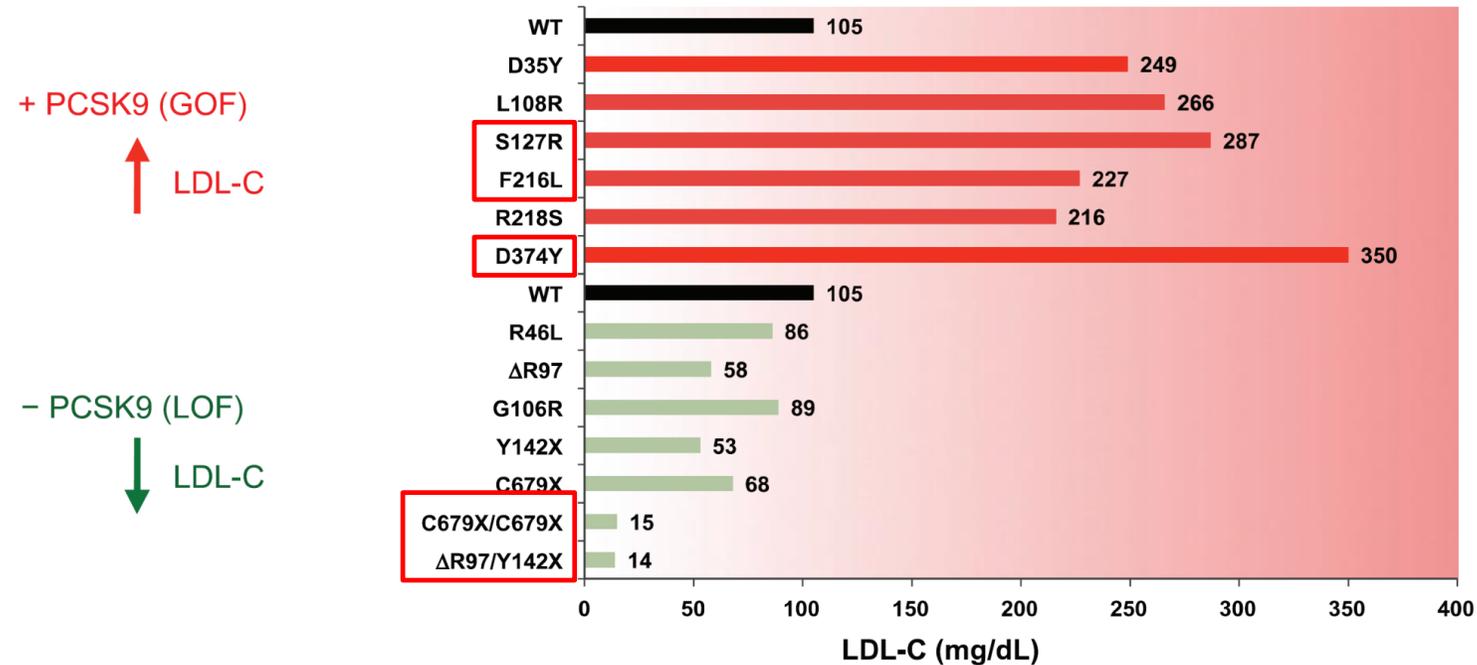
† In caso di funzionale renale compromessa, il grado di insufficienza renale non deve essere grave o terminale. In caso di funzione epatica compromessa, il grado di insufficienza epatica non deve essere grave

++ Ipercolesterolemia familiare omozigote Pazienti ≥ 12 età

Degradazione del recettore delle LDL ad opera di PCSK9



Mutazioni con perdita ed aumento di funzionalità di PCSK9





Missense PCSK9 LOF mutations
in families with hypocholesterolemia
reported in global population studies^{1,2}

Reduced plasma
levels of TC
and LDL-C^{1,3,4}

Protection
from CHD^{1,3}

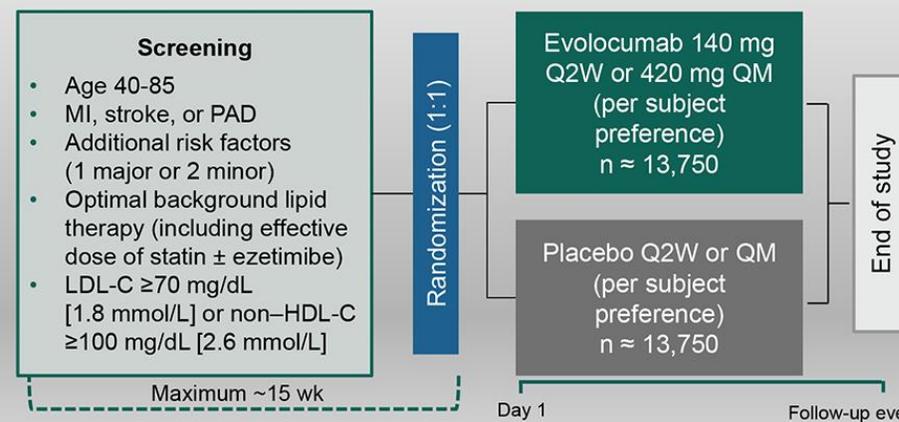
PCSK9 Variant	Population	LDL-C	CHD Risk
R46L	ARIC, DHS	↓ 15% ¹	↓ 47% ¹
Y142X or C679X	ARIC, DHS	↓ 28%-40% ^{1,2}	↓ 88% ¹
R46L	CGPS	↓ 11% ³	↓ 46% ³

1. Abifadel M, et al. *Hum Mutat.* 2009;30:520-529. 2. Abifadel M, et al. *Hum Mutat.* 2009;30: supplementary information. 3. Abifadel M, et al. In: Toth PP. *The Year in Lipid Disorders*. Vol. 2. Oxford, UK: Atlas Medical Publishing Ltd. 2010:3-23. 4. Benn M, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2833:2842. 5. Kathiresan S. *N Engl J Med.* 2008;358:2299-2300.



PeerCME

FOURIER: Study Design

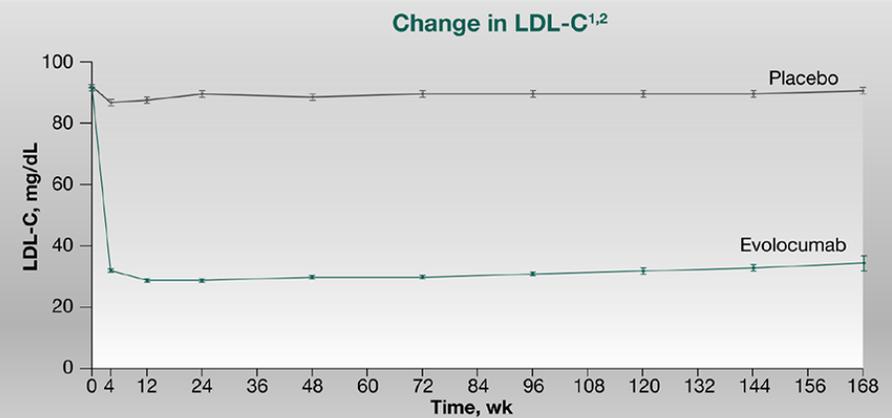


- **Primary endpoint:** Time to CV death, MI, stroke, hospitalization for UA, or coronary revascularization
- **Key secondary endpoint:** Time to CV death, MI, or stroke

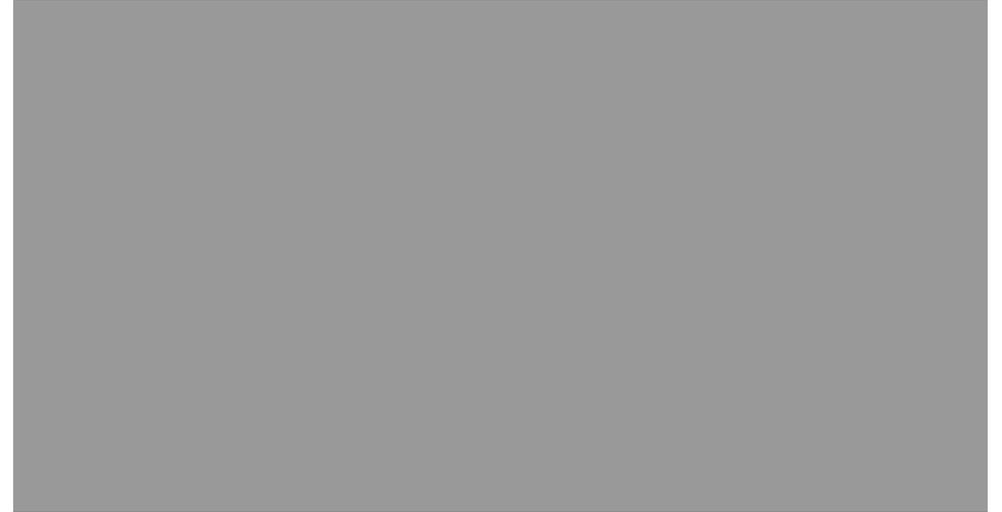


PeerCME

FOURIER: LDL-C Levels Over 168 Weeks

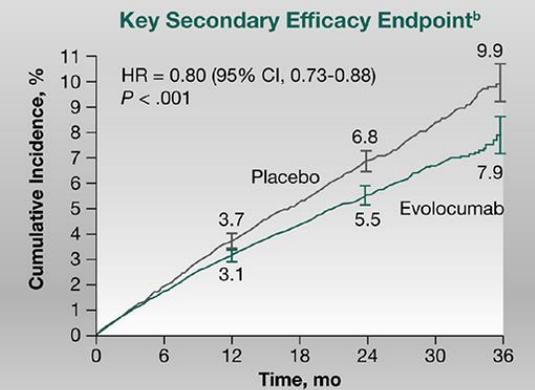
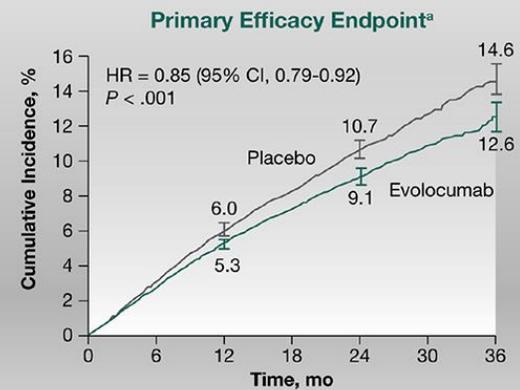


- LDL-C reduction is similar in scope to what has been seen in studies with alirocumab (over 78 weeks)³



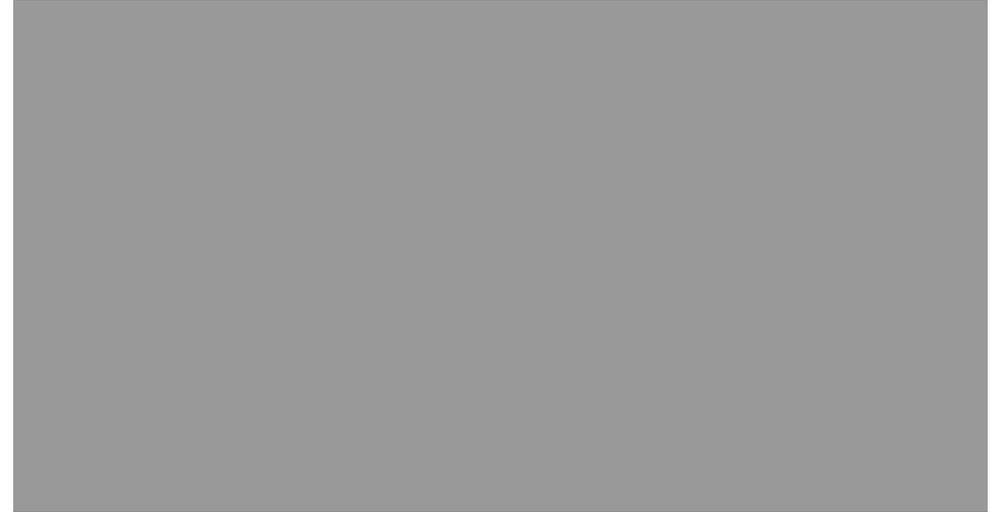
PeerCME

FOURIER: Cumulative Incidence of CV Events



^a Time to CV death, MI, stroke, hospitalization for UA, or coronary revascularization.

^b Time to CV death, MI, or stroke.



PeerCME

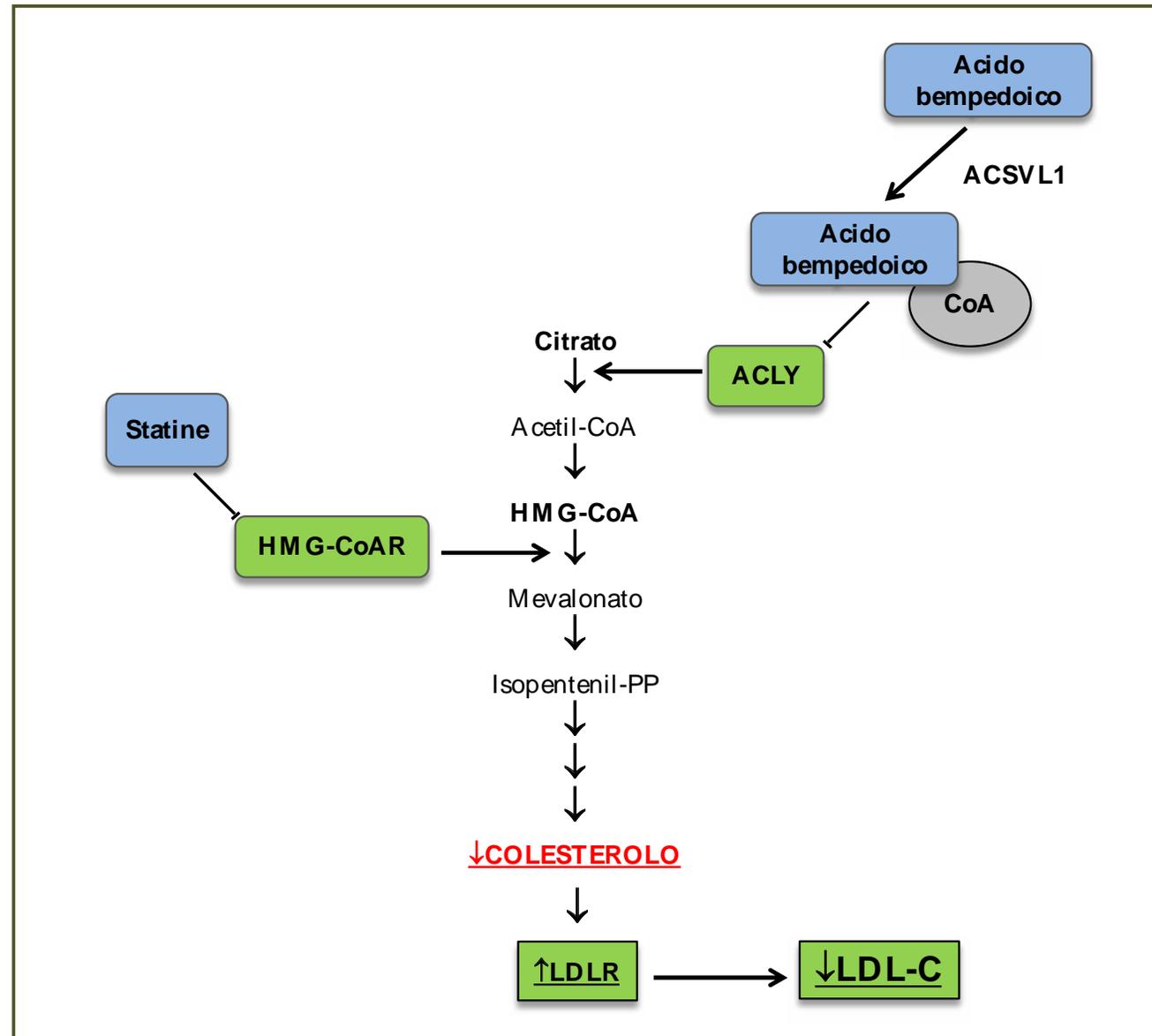
FOURIER: Adverse Events

Adverse Events, %	Evolocumab (N = 13,769)	Placebo (N = 13,756)
Any	77.4	77.4
Serious	24.8	24.7
Discontinuation of regimen thought related to study agent	1.6	1.5
Injection-site reaction ^a	2.1	1.6
Allergic reaction	3.1	2.9
Muscle-related events	5.0	4.8
Rhabdomyolysis	0.1	0.1
Cataract	1.7	1.8
Adjudicated case of new-onset diabetes ^b	8.1	7.7
Neurocognitive event	1.6	1.5

^a Between-group difference was nominally significant ($P < .001$).

^b N = 8,337 in the evolocumab group and N = 8,339 in the placebo group; patients with prevalent diabetes were excluded.

L'acido bempedoico
inibisce l'enzima
ATP citrato liasi
(ACLY)



Pinkosky L et al,
Nat Commun 2016



Studi clinici con Acido Bempedoico

	Soggetti trattati N. totale (N. in acido bempedoico)	Dose (mg)	Durata trattamento	% riduzione LDL-C	Eventi avversi muscolari (acido bempedoico vs placebo)
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici in trattamento con statine (21)	N=133 (44)	120 mg 180 mg	12 settimane	-17,3% -24,3% (placebo: -4,2%)	3,4% vs 13%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici in terapia con atorva 80 mg (22)	N=64 (41)	180 mg	4 settimane	-13,0% (placebo: +9,2%)	4,4% vs 0
Fase 3 CLEAR Harmony (23)	N=2,230 (1,488)	180 mg	52 settimane	-16,5% (placebo: +1,6%)	13,1% vs 10,1%
Fase 3 CLEAR Wisdom (24)	N=779 (522)		12 settimane	-15,1% (placebo: +2,4%)	(dato non disponibile)
Fase 3 CLEAR Serenity (25)	N=345 (234)	180 mg	24 settimane	-23,6% (placebo: -1,3%)	12,8% vs 16,2%
Fase 3 CLEAR Tranquillity (26)	N=269 (181)	180 mg	12 settimane	-23,5% (placebo: +5,0%)	1,7% vs 2,3%

Ballantyne CM et al, Am J Cardiol 2016; Ray KK et al, NEJM 2019; Laufs U et al, J Am Heart Assoc 2019

Considerazioni finali

- In accordo con le linee guida ESC, la valutazione sistematica del rischio CV, utilizzando il *Systemic COronary Risk Estimation (SCORE)*, deve essere considerata negli uomini di età >40 anni e nelle donne >50 o in post-menopausa senza fattori di rischio CV noti.
- Nonostante l'inerzia terapeutica, i medici dovrebbero tener conto che nelle donne è stato documentato un maggior effetto delle statine sulla placca ateromasica rispetto agli uomini.

