

# La terapia ipolipemizzante nel soggetto affetto da Sindrome Metabolica

**ALBERTO ZAMBON**

Clinica Medica 1 - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università degli Studi di Padova

## Introduzione

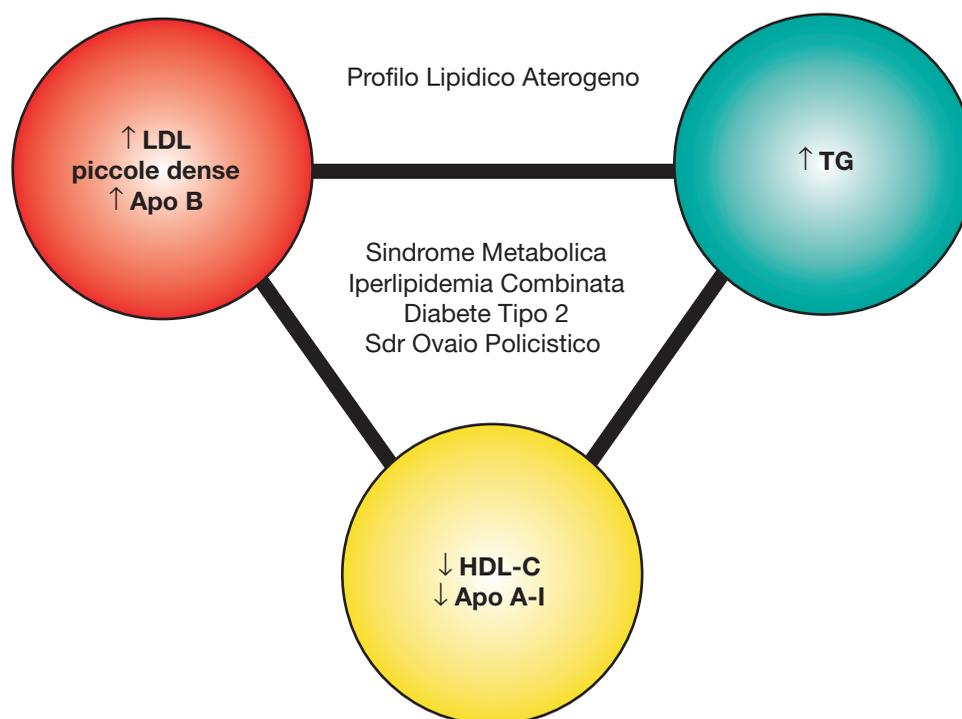
Sindrome metabolica, o Sindrome da insulino-resistenza, definisce la presenza concomitante, o “clustering”, di peculiari alterazioni metaboliche associate con un aumentato rischio di malattia cardio-

vascolare precoce (CAD) (1). Tali alterazioni metaboliche includono l'obesità viscerale (intra-addominale), l'insulino-resistenza, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, alterazioni della coagulazione, dei markers di infiammazione (PCR, IL6 ecc.), e frequentemente, l'iperuricemia. La resistenza all'azione dell'insulina appare giocare un ruolo centrale nell'insorgenza delle alterazioni clinico-biumorali tipiche della sindrome metabolica ed in particolare nella fisiopatologia della dislipidemia associata a condizioni di insulino-resistenza: la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo 2 e l'iperlipidemia familiare combinata dove pure l'insulino-resistenza appare giocare un ruolo rilevante (2).

La dislipidemia che tipicamente si associa all'insulino-resistenza è caratterizzata da:

- 1) aumento della concentrazione plasmatica di trigliceridi (TG), conseguenza soprattutto dell'aumento delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL);

Figura 1



- 2) presenza di lipoproteine a bassa densità (LDL) in prevalenza più piccole e dense del normale, marcatamente aterogene;
- 3) bassi livelli di colesterolo nelle lipoproteine ad elevata densità (HDL) e, talora, una aumento dei valori plasmatici di apolipoproteina B (*Figura 1*).

Questo fenotipo lipidico viene sovente definito dai colleghi anglosassoni Profilo Lipidico Aterogeno o ALP, comunemente definito anche come dislipidemia aterogena. L'aumento del colesterolo totale ed LDL, benché talora presente, non è una caratteristica comune né tipica del fenotipo lipidico proprio dell'insulino-resistenza. Nei paragrafi seguenti verranno presi in considerazione i diversi approcci terapeutici, farmacologici e comportamentali (stile di vita), atti a ridurre il rischio cardiovascolare associato alla sindrome metabolica attraverso la correzione della dislipidemia tipica della sindrome stessa.

### **Trattamento della dislipidemia aterogena nella sindrome metabolica**

Dal momento che la Sindrome Metabolica viene definita come la presenza di un cluster di alterazioni bioumorali e cliniche, è cruciale realizzare che un efficace approccio terapeutico alla stessa non può prescindere dal controllo simultaneo di tutte le alterazioni presenti nel paziente: si deve quindi istituire un approccio terapeutico multifattoriale. È errato considerare sufficiente dal punto di vista clinico e vantaggioso dal punto di vista della spesa sanitaria, il trattamento di un singolo componente della Sindrome Metabolica (ad es. l'iperglicemia).

Avendo chiaro questo concetto, è assolutamente appurato che, allo stato attuale, non esiste alcun approccio farmacologico in grado di migliorare complessivamente il quadro clinico della Sindrome Metabolica al pari di un efficace cambiamento dello stile di vita mirato alla riduzione del sovrappeso/ obesità viscerale. Un incremento dell'attività fisica ed una riduzione dell'introito calorico quotidiano atto a mantenere il peso ideale od a raggiungerlo se necessario, costituisce la

prima linea di intervento per migliorare l'insulino-resistenza, correggere la dislipidemia aterogena, ridurre la pressione arteriosa, migliorare i parametri coagulativi e normalizzare i markers infiammatori (tipicamente elevati nei pazienti con Sindrome Metabolica).

### **Modifica dello stile di vita e dislipidemia nella sindrome metabolica** **OBESITÀ VISCERALE**

*Target: perdita del 10% del peso durante il primo anno e quindi mantenimento del livello ponderale raggiunto.*

*Raccomandazioni: Restrizione calorica, regolare attività fisica, modificazioni comportamentali.*

Una efficace riduzione del grasso viscerale migliora tutti i fattori di rischio della Sindrome Metabolica, riducendo la prevalenza di LDL piccole e dense ed incrementando i livelli di HDL-C (3); riduce inoltre il rischio di insorgenza/progressione da intolleranza ai carboidrati a diabete mellito tipo 2 (4,5). L'introito calorico dovrebbe essere ridotto di 500-1000 calorie al dì per produrre un calo ponderale di 0,5-1,0 Kg nell'arco di una settimana, con l'obiettivo di ottenere e mantenere una riduzione ponderale del 8-10% nell'arco di 7-10 mesi. Sino ad oggi gli approcci farmacologici per incrementare o favorire un calo ponderale si sono rivelati deludenti.

### **STILE DI VITA SEDENTARIO**

*Obiettivo: regolare attività fisica di moderata intensità.*

*Raccomandazioni: 30-60 minuti di attività fisica quotidiana come il camminare a passo spedito.*

Le linee guida attuali suggeriscono di praticare una regolare attività fisica quotidiana (almeno 30 minuti) per migliorare sia l'insulino-resistenza che la dislipidemia aterogena della Sindrome Metabolica (6). Una adeguata attività fisica pare particolarmente efficace nell'aumentare i livelli di HDL-C. L'associazione di un adeguato calo ponderale (-10%) ed attività fisica appare efficace nel ridurre la progressione a diabete franco nei pazienti affetti da ridotta tolleranza ai carboidrati (7).

## DIETA ATEROGENA

*Obiettivo: riduzione dell'introito di grassi saturi, acidi grassi trans e colesterolo.*

*Raccomandazioni: portare a 7% l'apporto giornaliero di grassi saturi con la dieta; evitare i grassi trans; colesterolo <200 mg al dì; grassi totale 25-30% delle calorie giornaliere*

Vi è un consenso esteso sul fatto che il paziente con Sindrome Metabolica dovrebbe seguire una serie di raccomandazioni dietetiche: basso apporto di grassi saturi, di acidi grassi trans, di colesterolo, riduzione del consumo di zuccheri semplici, aumento dell'apporto di frutta, vegetali e fibre (8,9). Più controverso il relativo apporto dietetico di carboidrati ed acidi grassi insaturi. Alcuni autori raccomandano l'uso di diete a basso contenuto di grassi mentre altri propongono l'utilizzo di diete ad elevato contenuto di grassi (10). Le diete a basso contenuto di grassi sembrano promuovere la riduzione ponderale, mentre quelle ad elevato contenuto di grassi, in particolare monoinsaturi sembrano ridurre la glicemia postprandiale, l'incremento dei trigliceridi, e si è visto aumentano il HDL-C (10).

È interessante notare come di recente, Willet e Leibel, in una revisione dei lavori pubblicati su trials clinici di intervento dietetico di durata maggiore di un anno, abbiano evidenziato come l'assunzione di grassi con la dieta avesse un effetto trascurabile sulla massa grassa corporea (11). Gli stessi autori hanno anche indicato come una riduzione consistente dei grassi alimentari fosse associata ad un aumento, e non ad una riduzione della prevalenza di obesità.

Una recensione delle diete ipocaloriche più adottate nei paesi occidentali (12), ha messo in luce come se da un lato una riduzione del peso corporeo a breve termine risulta possibile prescindere dall'introito in carboidrati, non vi sono tuttavia dati convincenti che sostengano l'efficacia a lungo termine di una dieta povera di carboidrati nel mantenere il calo ponderale ottenuto inizialmente, a dispetto della popolarità di tali diete. Un regime ipocalorico con una buona compliance dietetica del paziente sembra invece costituito da un moderato introito di grassi con la dieta (35% dell'intake energetico) che privilegi i cibi

ricchi in grassi monoinsaturi. Un recente studio ha infatti suggerito che una dieta di tipo mediterraneo ricca in olii insaturi (olio d'oliva e noci) rispetto ad una caratterizzata da un basso contenuto in grassi saturi (<20% dell'introito energetico) ha prodotto un più duraturo calo ponderale, un effetto benefico sui livelli di HDL-C, con una migliore compliance complessiva al termine del trial (13). Diete anche modicamente ipocaloriche che privilegino i grassi monoinsaturi sembrano particolarmente efficaci nel migliorare le alterazioni lipoproteiche tipiche della sindrome metabolica riducendo il colesterolo delle LDL piccole e dense ed aumentare il colesterolo HDL, in particolare delle HDL più grandi e leggere (14).

Nel paziente con sindrome metabolica è necessario prestare particolare attenzione alle diete a basso contenuto di grassi (<25% dell'introito calorico giornaliero): tali diete sono sovente associate ad una riduzione ulteriore del HDL-C, un incremento dei TG ed un aumento della prevalenza di LDL piccole e dense (15), tutte caratteristiche pro-aterogene già presenti nell'assetto lipidico dei pazienti con sindrome e che ovviamente non necessitano di ulteriore aggravamento.

Sono ormai numerose le evidenze epidemiologiche e sperimentali che collegano il consumo di dosi moderate di alcool con una riduzione della probabilità di sviluppare nel tempo eventi clinici cardiovascolari (16), anche in pazienti con insulino resistenza e malattia cardiovascolare conclamata. Tutti i dati disponibili concordano nell'indicare che un consumo giornaliero di una quantità di alcool non superiore a 30-40 grammi nell'uomo e 20-30 grammi nella donna, riducono di circa un terzo la probabilità di incorrere in un infarto miocardico, un ictus cerebrale od una arteriopatia periferica nei pazienti con insulino resistenza. Uno dei meccanismi alla base di tali effetti favorevoli del consumo di alcool trova nell'aumento del HDL-C (17) e nella riduzione dei livelli di fibrinogeno plasmatici (18) gli elementi chiave di interesse per i pazienti con sindrome metabolica. Rimane materia di dibattito la possibilità che il vino, ed in particolare il vino rosso, possa rappresentare, grazie al ricco contenuto di

sostanze antiossidanti quali i polifenoli (19), uno strumento più efficace rispetto ad altre bevande alcoliche, nella prevenzione dell'aterosclerosi nei pazienti con sindrome metabolica.

### **Trattamento farmacologico e dislipidemia nella sindrome metabolica**

*Obiettivo: riduzione del LDL-C <100 mg/dl; opzione terapeutica LDL-C <70 mg/dl in pazienti con sindrome metabolica e cardiopatia ischemica – incremento del HDL-C >40 mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna – Riduzione dei livelli di trigliceridi <150 mg/dl.*

*Raccomandazioni: inibitori della sintesi del colesterolo, statine, per ridurre LDL-C; fibrati (in particolare fenofibrato) più efficaci nell'incremento di HDL-C e riduzione dei trigliceridi, in monoterapia o, con cautela, in associazione a statina. Acido nicotinico opzionale per HDL-C e trigliceridi. Acido nicotinico e fibrati in grado di ridurre LDL piccole e dense.*

Al pari della popolazione in generale, gli elevati livelli plasmatici di LDL-C rappresentano il più rilevante fattore di rischio per malattia cardiovascolare nel paziente con sindrome metabolica, e di conseguenza costituiscono anche il principale target terapeutico per la prevenzione della cardiopatia ischemica. Sulla scorta del riconoscimento dell'aumentato rischio cardiovascolare del paziente con diabete, le linee guida internazionali hanno riconosciuto la necessità di un più ambizioso obiettivo terapeutico per quanto riguarda il LDL-C suggerendo come ideali livelli di LDL-C <100 mg/dl (2,5 mmol/L) (8). Di recente è stato suggerito che in pazienti con sindrome metabolica e cardiopatia ischemica, sia preferibile raggiungere livelli di LDL <70 mg/dl al fine di ridurre ulteriormente il loro rischio cardiovascolare (20). Tuttavia, un numero rilevante di pazienti con sindrome metabolica non presenta livelli elevati di LDL-C, fatto che ha attirato l'interesse scientifico verso approcci farmacologici ipolipemizzanti che fossero efficaci nei riguardi di altre frazioni lipidiche, in particolare HDL-C, nonché risultassero in grado di ridurre i trigliceridi e migliorare le proprietà fisico-chimiche delle LDL (ridurre le LDL piccole e dense): a tali requisiti

rispondono i fibrati e l'associazione di fibrati con statine.

### **Statine**

#### *Effetti sui livelli di LDL-C*

Le statine sono in grado di abbassare i livelli di LDL-C dal 20 al 55% a seconda del dosaggio e della statina somministrata. L'analisi delle relazioni dose-risposta per tutte le statine dimostra che l'efficacia nel ridurre il LDL-C è lineare; i livelli di LDL-C si riducono del 6% ogni volta che la dose di statina viene raddoppiata. L'effetto massimo sui livelli plasmatici di colesterolo viene raggiunto dopo 15 giorni dall'inizio del trattamento.

Le statine sono efficaci in tutti i pazienti con livelli elevati di LDL-C. È importante ricordare, tuttavia, che le statine sono in grado di ridurre il LDL-C, con pari efficacia, anche nei pazienti normocolesterolemici, come documentato in numerosi studi clinici.

#### *Effetti sui livelli di TG*

Le statine sono in grado di ridurre in maniera consistente i livelli di TG quando essi sono superiori a 250 mg/dL e la riduzione percentuale raggiunta è simile alla percentuale di riduzione del LDL-C, cioè fino anche al 35-45%. Se i livelli di TG sono inferiori a 250 mg/dL, la riduzione degli stessi non supera il 25%, indipendentemente dalla statina o dalla dose somministrata. L'effetto di riduzione dei TG si osserva essenzialmente in pazienti caratterizzati anche da ipercolesterolemia.

#### *Effetti sui livelli di HDL-C*

In studi condotti in pazienti con livelli elevati di LDL-C e livelli di HDL-C nella norma è stato osservato un aumento dei livelli di HDL-C dal 5 al 10%, indipendentemente dal dosaggio o dalla statina utilizzata. Tuttavia, studi condotti su pazienti con bassi livelli di HDL-C (<35 mg/dL) suggeriscono come le statine possano differire nel loro effetto sui livelli di HDL-C. La simvastatina e la rosuvastatina sono in grado di aumentare i livelli di HDL-C e dell'apoAI in misura maggiore rispetto a una dose comparabile di atorvastatina. Un

aumento più pronunciato dei livelli di HDL-C (+21%) è stato dimostrato in pazienti affetti da ipertrigliceridemia (TG >300 mg/dL) trattati con fluvastatina e simvastatina.

#### *Statine, dislipidemia e sindrome metabolica*

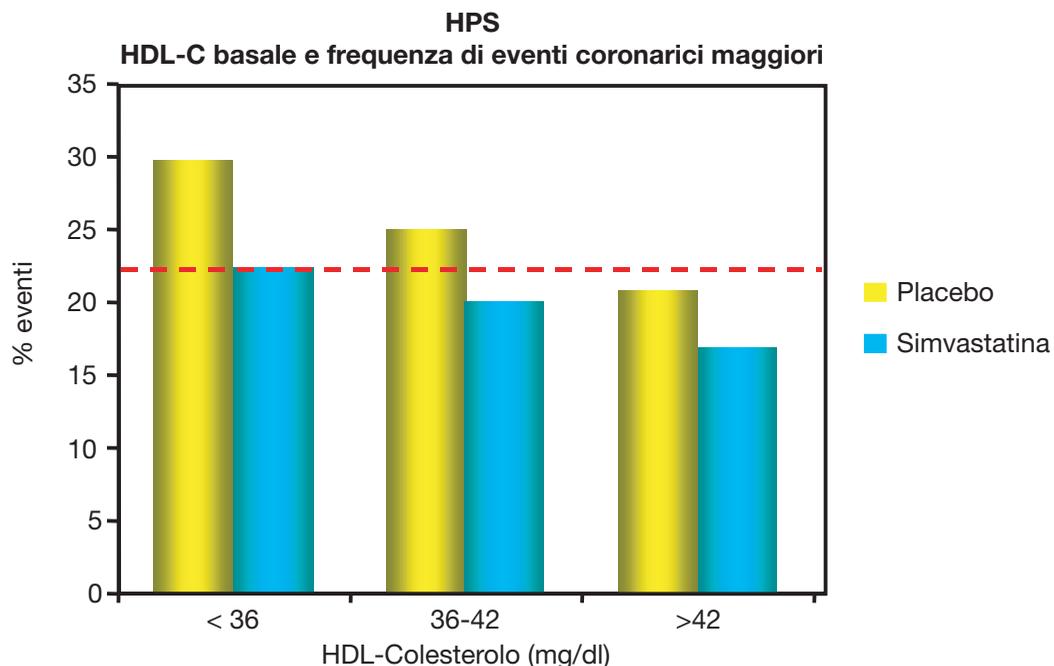
Le statine sono comunemente utilizzate nella prevenzione degli eventi cardiovascolari dei pazienti con diabete mellito tipo 2. Sia in prevenzione primaria con lo West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), l'Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), il Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) e l'Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) che in prevenzione secondaria con numerosi trials clinici (Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study, Heart Protection Study (HPS), il beneficio dell'utilizzo delle statine nei pazienti

con insulino-resistenza e diabete tipo 2 è stato inequivocabile (21).

Vi sono dati, ancorché non convincenti come nel caso dei fibrati, che suggeriscono come le statine abbiano un effetto benefico sulle proprietà fisico-chimiche delle lipoproteine oltre che sui loro livelli plasmatici, con riduzione, benché modesta, delle LDL ossidate, piccole e dense e diminuzione dei livelli delle VLDL e delle IDL, usualmente aumentate nell'insulino-resistenza. La presenza e la portata di tali effetti dipende dalla statina usata e dal suo dosaggio. Fluvastatina sembra essere efficace in tal senso riducendo la prevalenza di LDL piccole, dense ed ossidabili (21). La riduzione dell'attività della lipasi epatica, enzima chiave nella modulazione delle dimensioni e densità delle LDL, osservata in corso di terapia con alcune statine pare essere alla base di tale effetto (22). La ridotta rimozione degli esteri del colesterolo dalle HDL alle VLDL è probabilmente un meccanismo addizionale responsabile di tale effetto.

Nonostante i dati estremamente convincenti

**Figura 2**



riguardanti l'uso delle statine, sia in prevenzione primaria che secondaria della malattia cardiovascolare ed anche nei pazienti diabetici, emerge a ben vedere un dato interessante se si analizzano i risultati di tutti i maggiori trials clinici con statine alla luce dei valori di HDL-C basali di ciascun paziente. È utile rammentare come i bassi livelli di HDL-C rappresentino una componente fondamentale della dislipidemia aterogena della Sindrome metabolica.

Considerando, ad esempio, lo studio Heart Protection Study (23) e studiando la popolazione in base ai livelli di HDL-C basali si può notare come nel gruppo che ha ricevuto placebo (barre gialle) durante i cinque anni dello studio si sia osservato un progressivo aumento degli eventi cardiovascolari al diminuire dei livelli di HDL-C (22% circa in coloro che partivano con HDL-C >42 mg/dl vs 30% nel gruppo con HDL-C <36 mg/dl) come del resto atteso. Il trattamento con simvastatina per 5 anni (barre blu) ha ridotto significativamente il numero di eventi cardiovascolari maggiori in

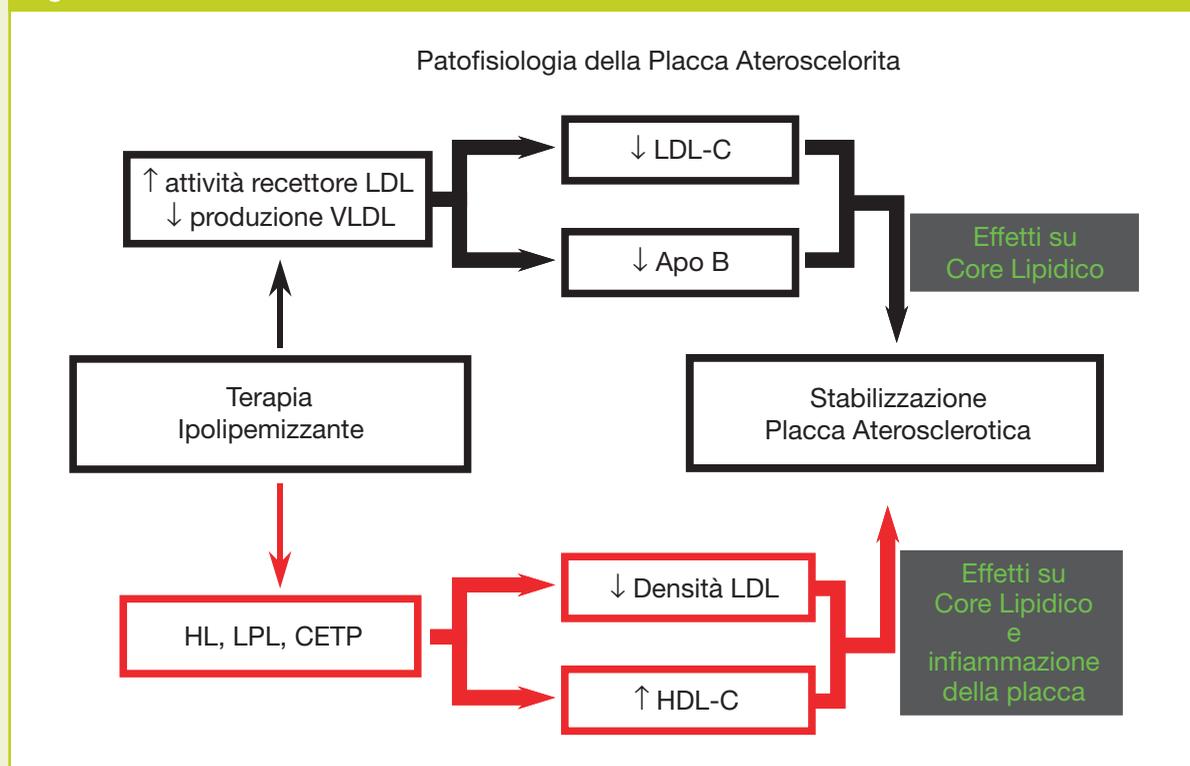
ciascun gruppo indipendentemente dai valori iniziali di HDL-C. Tuttavia:

- 1) valori di HDL-C più bassi continuavano ad associarsi ad un incremento degli eventi cardiovascolari nei 5 anni di studio, e soprattutto;
- 2) coloro che partivano con i più bassi livelli di HDL-C (HDL-C <36 mg/dl) anche se trattati con simvastatina raggiungevano una percentuale di eventi che ERA IN OGNI CASO SUPERIORE (vedi linea rossa tratteggiata) a coloro che non assumevano alcun farmaco (gruppo placebo) ma avevano la buona sorte di partire con un HDL-C >42 mg/dl.

Simili risultati emergono anche negli studi 4S, WOSCOPS, LIPID, CARE, ASCOT, che per ovvi motivi di spazio non verranno qui rappresentati.

Emerge chiaro quindi che le statine sono sicuramente efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente dislipidemico, ma NON ABOLISCONO IL RISCHIO LEGATO A BASSI LIVELLI DI HDL-C, caratteristica cruciale della dislipidemia aterogena del paziente con

**Figura 3**



Sindrome Metabolica. Una delle principali ragioni di questo risultato sta nel fatto che vi sono almeno due meccanismi fisiopatologici che legano il trattamento ipolipemizzante alla stabilizzazione della placca aterosclerotica (24). Il primo meccanismo fisiopatologico, sul quale paiono particolarmente attive le statine, passa attraverso la riduzione del LDL-C e di apo B con effetti prevalentemente sul core lipidico della placca aterosclerotica. Il secondo, particolarmente rilevante nei pazienti affetti da dislipidemia aterogena, passa attraverso l'aumento dei livelli di HDL-C e la modificazione delle caratteristiche chimico-fisiche, dimensioni e densità e quindi ossidabilità, delle LDL: tale meccanismo pare condurre ad una stabilizzazione della placca ateromasica non solo agendo sul core lipidico della placca, ma riducendo significativamente l'infiltrato infiammatorio del cappuccio fibroso della placca stessa.

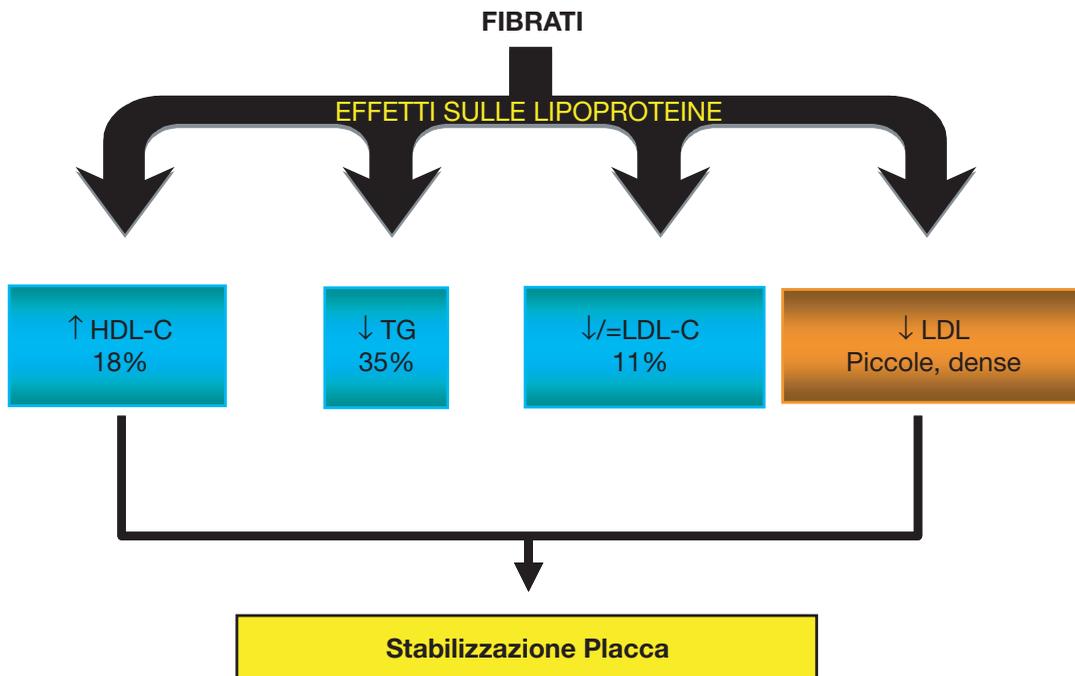
Farmaci più efficaci rispetto alle statine nell'influenzare positivamente questa seconda via di

stabilizzazione della placca ateromasica paiono essere sicuramente i fibrati.

### Fibrati

I fibrati determinano una serie di effetti sul profilo lipidico e lipoproteico che interessano il metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi, la sintesi di componenti lipidici e di apoproteine a livello intestinale ed epatico, e l'espressione di alcuni enzimi chiave del metabolismo lipoproteico, quali ad esempio la lipasi lipoproteica (LPL) (25). Di tale classe di farmaci ipolipemizzanti sono attualmente in uso clinico il fenofibrato, il bezafibrato, il gemfibrozil ed il ciprofibrato. L'effetto dei fibrati sui lipidi plasmatici è molteplice se si considera il fenotipo lipidico aterogeno: in particolare il loro uso è associato ad una riduzione dei livelli di VLDL, VLDL remnants, IDL e, sia pure in misura ridotta rispetto alle statine, delle LDL, particolarmente delle LDL più piccole e dense (26). Questo effetto è riscontrabile sia in condizioni di digiuno sia in fase post-

Figura 4



prandiale. Infine, i fibrati sono i farmaci attualmente in uso clinico più efficaci nell'aumentare il colesterolo HDL.

Diversi studi randomizzati controllati condotti con i fibrati hanno previsto l'arruolamento di pazienti con caratteristiche riconducibili al paziente con sindrome metabolica. Tra questi, lo studio VA-HIT (27), in cui il 25% dei pazienti era affetto da diabete mellito di tipo II, che ha permesso di compiere un'analisi dei sottogruppi sulla base delle caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio. In particolare, lo studio ha documentato una riduzione del 24% dell'incidenza del rischio di infarti non fatali e fatali e di ictus nei pazienti insulino resistenti, quindi una riduzione simile a quella osservata negli altri pazienti non diabetici dello studio.

Lo studio DAIS (28) ha documentato la capacità del fenofibrato di ridurre in modo significativo la progressione delle placche aterosclerotiche coronariche nei pazienti diabetici. Successive analisi dello studio hanno permesso di dimostrare l'efficacia del fenofibrato nel migliorare il profilo lipidico plasmatico non solo in modo quantitativo ma anche qualitativo. Il fenofibrato infatti è stato in grado di ridurre in modo significativo il contenuto delle LDL dense, frazione lipoproteica altamente aterogena e correlata con la progressione delle placche aterosclerotiche. Infine, nello studio DAIS si è osservata la capacità del fenofibrato di ridurre la progressione verso la microalbuminuria dei pazienti diabetici. I risultati altamente positivi dello studio DAIS sono alla base dello studio FIELD (29) che prevede la valutazione degli effetti clinici del trattamento con fenofibrato sull'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale in 9.000 pazienti diabetici. Lo studio FIELD, che terminerà nel 2005, permetterà di trarre delle conclusioni importanti sull'efficacia clinica basate sulle evidenze "evidence-based medicine" del fenofibrato nei pazienti diabetici.

Il meccanismo di azione dei fibrati risiede nella loro capacità di mimare la struttura e gli effetti biologici degli acidi grassi liberi: in tal modo i fibrati si legano a specifici fattori di trascrizione nucleari denominati PPARs (peroxisome proliferator activated receptors) (30). I PPARs sono fat-

tori di trascrizione nucleare che una volta attivati dal legame con il ligando (ad es. i fibrati) a livello citoplasmatico, migrano nel nucleo della cellula dove si legano a specifiche sequenze genetiche situate nella regione regolatoria dell'espressione di svariati geni, portando all'attivazione o alla repressione del gene stesso. I fibrati modulano alcuni geni chiave nel metabolismo lipidico, ed in particolare nel metabolismo:

- 1) delle lipoproteine ricche in TG, gene della lipoproteina lipasi e di apo C-III;
- 2) degli acidi grassi, geni degli enzimi preposti alla beta-ossidazione, gene dell'acil-CoA sintasi ecc.;
- 3) delle HDL, geni di apo A-I, apo A-II, gene per ABCA1 transporter ecc.

L'azione dei fibrati sul metabolismo lipidico fa sì che essi esercitino un effetto significativo sia sulle anomalie quantitative lipidiche che sulle alterazioni chimico-fisiche delle lipoproteine (dimensione e densità ad esempio). Tale azione modulatrice sull'assetto lipidico dipende in parte dal fenotipo lipidico di partenza sul quale si esercita l'azione dei fibrati. La dislipidemia aterogena presente nella sindrome metabolica costituisce il terreno ideale per l'azione dei fibrati. Infatti, la loro azione ipotrigliceridemizzante si manifesta in particolar modo nei pazienti ipertrigliceridemicici con riduzioni anche del 50% dei TG basali; l'aumento del colesterolo HDL, usualmente nel range del 10-30%, appare più marcato (+30-50% dei valori basali) nei pazienti con bassi livelli di HDL-C basali (<40 mg/dl)(31), caratteristica tipica dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica. I fibrati rappresentano il trattamento d'elezione dei bassi livelli di colesterolo HDL.

In aggiunta alla loro azione sui livelli di VLDL, LDL (in misura minore) ed HDL circolanti, i fibrati sono molto efficaci nel modificare la qualità delle lipoproteine. Di particolare rilevanza nell'insulino-resistenza, è la loro capacità di ridurre significativamente i livelli di LDL piccole e dense (31) aumentando le dimensioni e riducendo la densità delle LDL: il risultato di tale cambiamento chimico-fisico delle LDL è una loro ridotta ossidabilità ed un migliorato catabolismo delle LDL recet-

tore-mediato. La riduzione della concentrazione di LDL ossidate pare essere uno dei meccanismi alla base della riduzione dei livelli di PCR nei pazienti trattati con fenofibrato (31). In tali pazienti molto rilevante per la prevenzione della malattia coronarica appare anche l'effetto dei fibrati sul metabolismo lipidico post-prandiale, con una significativa accelerazione del catabolismo sia dei chilomicroni che delle VLDL che, infine, dei loro remnants. Appare infine estremamente interessante l'effetto dei fibrati sulla sintesi ed espressione da parte delle cellule endoteliali di molecole di adesione, VCAM, ICAM 1 ed e-selectin che rappresentano un passo fondamentale nel reclutamento dei monociti-macrofagi all'interno della parete vasale (infiammazione della parete e della placca aterosclerotica): un elegante studio (32) condotto su pazienti con basso HDL-C trattati con fenofibrato per alcune settimane ha messo in luce come la terapia con fibrato riduca significativamente l'espressione delle molecole di adesione endoteliali e tale effetto sia direttamente correlato all'aumento, causato dal fibrato, del HDL-C.

Grazie a tali caratteristiche i fibrati interagiscono nella modulazione del processo aterosclerotico a differenti livelli:

1) *migliorano la disfunzione endoteliale* riducendo lo stress ossidativo attraverso la loro azio-

ne sulle LDL piccole e dense e la conseguente riduzione della concentrazione in vivo di LDL ossidate. Vi è anche un'azione diretta dei fibrati sulla produzione di endotelina 1, un potente vasocostrittore endoteliale;

- 2) *Riducono il reclutamento di cellule infiammatorie a livello di parete vascolare* influenzando la sintesi ed espressione, da parte delle cellule endoteliali, delle molecole di adesione per i monociti: tale effetto è mediato dall'aumento del HDL-C;
- 3) *Riducono i livelli di markers infiammatori*, PCR ed interleuchina-6, sia come conseguenza della riduzione dei livelli di stress ossidativo vasale ( $\emptyset$  LDL ossidate,  $\neq$  HDL con funzione antiossidante) sia modulando direttamente a livello epatico gli effetti di alcune citochine pro-infiammatorie quali l'interleuchina 6;
- 4) *Stabilizzano la placca aterosclerotica* agendo sia sulle LDL ossidate/HDL-C che riducendo in vivo la concentrazione, all'interno della placca stessa, di alcuni enzimi collagenolitici quali le metalloproteinasi direttamente coinvolti nella formazione della placca aterosclerotica instabile e della sua fissurazione.

#### **Associazione Statine-Fibrati**

Numerosi studi hanno documentato come la combinazione statine/fibrati rappresenti la combina-

**Tabella 1** Linee guida per l'ottimizzazione della sicurezza d'uso della terapia combinata statina/fibrato

**EVITARE** la combinazione statina e fibrato in pazienti:

- Che non abbiano a disposizione un accesso rapido a cure mediche appropriate nel caso di comparsa di sintomi muscolari e che non siano disponibili a sottoporsi ai controlli clinici di routine o a controlli di sicurezza o esami di laboratorio.
- Che siano debilitati, in particolare dopo gravi traumi, importanti interventi chirurgici, con grave alcolismo, con una prognosi non favorevole o se disidratati.
- Che siano sul punto di aumentare notevolmente l'intensità dei loro programmi di esercizio fisico, in particolare se questi comprendono l'uso di nuovi gruppi muscolari.
- Con grave insufficienza renale, insufficienza epatica o in pazienti con livelli basali di creatinina significativamente elevati.
- Sottoposti a politerapia, in particolare con farmaci in grado di interferire con il metabolismo delle statine o dei fibrati.

**La combinazione statina/fibrato dovrebbe essere usata con CAUTELA:**

- Nei pazienti con lieve insufficienza renale (come nel caso di pazienti anziani) o nei pazienti con modesto aumento degli enzimi epatici prima del trattamento.

zione terapeutica ottimale per il controllo del profilo lipidico della maggior parte dei pazienti affetti da sindrome metabolica. In particolare, la combinazione di queste due classi di farmaci permette di ridurre i livelli elevati di LDL-C e di TG e di aumentare in modo significativo il HDL-C, ma anche di diminuire i livelli di LDL piccole e dense, determinando quindi una modificazione sia qualitativa che quantitativa della dislipidemia. Tuttavia, nonostante il razionale farmacodinamico e l'efficacia documentata, la combinazione statine/fibrati è associata ad un aumentato rischio di miopatia e rhabdmiolisi che ne ha fortemente limitato e sconsigliato l'impiego. Casi di rhabdmiolisi sono stati riportati con tutte le statine in associazione essenzialmente con gemfibrozil; è importante ricordare che la frequenza di casi di rhabdmiolisi è risultata 33 volte superiore con la combinazione cerivastatina/gemfibrozil rispetto alle altre combinazioni. Al contrario la combinazione statina/fenofibrato sembra sufficientemente sicura sulla base di quanto riportato in letteratura. In particolare, si è osservato come la frequenza di rhabdmiolisi a seguito della combinazione statine (qualsiasi)/ fenofibrato sia estremamente bassa (0.58/100000) e con un rischio 15 volte inferiore a quanto osservato per l'associazione statine/ gemfibrozil. A questo riguardo è interessante ricordare che le recenti raccomandazioni del ATP III (20) hanno recepito il possibile impiego della combinazione statine a dosi moderate/ fenofibrato e ne suggeriscono l'utilizzo soprattutto in pazien-

ti con bassi livelli plasmatici di HDL-C ed elevati livelli di TG. Una serie di studi ha documentato il migliorato profilo lipidico in termini quantitativi e qualitativi a conferma della potenzialità terapeutica della combinazione statine/fenofibrato. Per esempio, una recente pubblicazione di Grundy e coll. ha dimostrato come il trattamento con simvastatina 20 mg e fenofibrato in pazienti con iperlipidemia combinata sia in grado di ridurre i TG e il LDL-C del 48% e del 31% rispettivamente, di aumentare il HDL-C del 18% e, contemporaneamente, di ridurre di oltre il 50% il contenuto di LDLdense a favore di un profilo delle LDL meno aterogeno (33).

Al fine di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della combinazione statine/fibrati è importante la posologia del trattamento che prevede la somministrazione del fibrato alla mattina e della statina alla sera per ridurre ulteriormente ogni potenziale interazione farmacocinetica

Riassumendo, la letteratura recente ha identificato le cause dell'interazione statine/fibrati evidenziandone la base farmacocinetica e soprattutto ha circoscritto il problema della sicurezza alla combinazione di gemfibrozil con una qualsiasi statina. Queste conoscenze hanno permesso di rivalutare la combinazione statine/fenofibrato nel controllo della iperlipidemia combinata tipica dei pazienti con sindrome metabolica, ovviamente tenendo presenti le raccomandazioni per l'ottimizzazione della sicurezza del loro impiego riportate nelle *Tablelle 1-2*.

**Tabella 2** Linee guida per l'ottimizzazione della sicurezza d'uso della terapia combinata statina/fibrato

Quando l'uso della combinazione statina/fibrato viene ritenuto clinicamente indicato:

- Prescrivere il più basso dosaggio di statina e fibrato necessario per avere una efficacia adeguata.
- Prescrivere un farmaco alla volta, con l'aggiunta del secondo solo quando sia stata dimostrata la sicurezza del primo agente ipolipidizzante.
- Informare il paziente sul potenziale rischio di miopatia e rhabdmiolisi con l'uso combinato di statina e fibrato, come pure sulla necessità di segnalare i sintomi di mialgia e/o debolezza muscolare.
- Misurare i valori di creatin chinasi e degli enzimi epatici prima dell'aggiunta del fibrato alla statina (o della statina al fibrato), e in seguito se compaiono sintomi di miopatia o se si alzano i livelli degli enzimi epatici.
- Interrompere l'uso della combinazione tra statina e fibrato se compaiono mialgia, debolezza muscolare, miopatia, rhabdmiolisi o se si osserva un aumento significativo dei livelli di creatin chinasi, in particolar modo se non spiegabili in altro modo.
- Utilizzare il fenofibrato al posto del gemfibrozil in combinazione con le statine.

## Bibliografia

- 1) Fujimoto WY, Kahn SE, Brunzell JD. Metabolic basis for coronary artery disease risk in central obesity and glucose intolerance. In: Yamamoto A, ed. *Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease, The Second Symposium Proceedings*. Tokyo: Churchill Livingstone, 1994; 189-192.
- 2) Brunzell JD. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. In: Eckel R, ed. *Obesity: Mechanisms and Clinical Management*. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2003; 378-398.
- 3) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2):51S-209S.
- 4) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- 5) Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003; 20: 693-702.
- 6) Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1279-86.
- 7) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
- 8) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
- 9) Stone NJ, Saxon D. Approach to treatment of the metabolic syndrome: lifestyle therapy. *Am.J.Cardiol.* 2005; 96: 15E-21E.
- 10) Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002; 113 (suppl 9B): 25S-29S.
- 11) Willet WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am.J.Med.* 2002; 113:47S-59S.
- 12) Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003; 289:1837-1850.
- 13) MsManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int. J. Obesity* 2001; 25:1503-1511.
- 14) Zambon A, Sartore G, Passera D, Francini-Pesenti F, Bassi A, Basso C, Zambon S, Manzato E, Crepaldi G. Effect of hypocaloric dietary treatment enriched in oleic acid on LDL and HDL subclass distribution in mildly obese women. *J.Intern.Med.* 1999; 246:191-201.
- 15) Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large low-density lipoproteins. *Am.J.Clin.Nutr.* 1999; 69:411-418.
- 16) Thun MJ, Pet R, Lopez AD et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:1705-14.
- 17) Gaziano JM, Buring JE, Breslow J et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:1829-34.
- 18) Mennen LI, Balkau B, Vol S et al. Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19:887-92.
- 19) Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, Visioli F, Distanti A, De Caterina R. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23(4):622-29.
- 20) Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
- 21) Xydakis AM, Ballantyne CM. Management of metabolic syndrome: statins. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33:509-523.
- 22) Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Hepatic lipase as a focal point for the development and treatment of coronary artery disease. *J Invest Med* 2001; 49:112-118.
- 23) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
- 24) Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999; 99: 1959-64.
- 25) Duval C, Fruchart JC, Staels B. PPAR alpha, fibrates, lipid metabolism and inflammation. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004; 97:665-672.
- 26) Chapman MJ. Fibrates in 2003: Therapeutic action in atherogenic dyslipidemia and future perspective. *Atherosclerosis* 2003; 171:1-13.
- 27) Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins HB. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285:1585-1591.
- 28) Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes

- Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001; 357:905-910.
- 29) The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. [ISRCTN64783481]. *Cardiovasc Diabetol*. 2004; 3:9.
- 30) Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94:4312-4317.
- 31) Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalises the atherogenic dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:763-72.
- 32) Calabresi L, Gomaschi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2002; 22:656-661.
- 33) Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005; 95:462-468.