

INDICE

INDICE.....	1
INTRODUZIONE	6
1 Metabolismo e Creatin-chinasi.....	6
1.1 Metabolismo energetico cellulare	6
1.2 Creatin-chinasi	6
2 Creatin-chinasi e markers di danno	9
2.1 Marcatori di lesione	9
2.2 Dosaggio laboratoristico delle Creatin-Chinasi	9
2.3 Creatin-chinasi tessuto-specifiche	9
2.4 Valori laboratoristici di riferimento delle creatin-chinasi.....	10
2.4.1 Fattori che influenzano i livelli sierici di creatin-chinasi	10
3 Lipidi, colesterolo e metabolismo	18
3.1 Lipidi.....	18
3.2 Lipoproteine.....	18
3.2.1 Chilomicroni.....	19
3.2.2 VLDL	20
3.2.3 IDL	20
3.2.4 LDL	20
3.2.5 HDL	21
3.3 Metabolismo delle lipoproteine	22
3.3.1 Metabolismo esogeno	22
3.3.2 Metabolismo endogeno	23

4	Dislipidemie	25
4.1	Classificazione di Friedrickson.....	25
4.2	Dislipidemie primarie	26
4.2.1	Deficit familiare della lipoprotein lipasi.....	26
4.2.2	Deficit familiare di ApoC-2.....	26
4.2.3	Ipertrigliceridemia familiare.....	26
4.2.4	Iperlipidemia familiare combinata o a fenotipi multipli.....	27
4.2.5	Disbetalipoproteinemia familiare	27
4.2.6	Ipercolesterolemia familiare e recettore delle LDL.....	27
4.2.7	Deficit familiare di tipo B.....	28
4.3	Dislipidemie secondarie.....	28
4.3.1	Sindrome metabolica	28
4.3.2	Ipotiroidismo	28
4.3.3	Danno renale cronico.....	29
4.3.4	Sindrome nefrosica.....	29
4.3.5	Alcolismo cronico	29
4.3.6	Cushing.....	29
4.3.7	Iatrogeno.....	29
4.4	Danno da dislipidemie	29
4.4.1	L'aterosclerosi.....	30
5	Valutazione laboratorista del profilo lipidico	32
5.1	Valori di riferimento.....	33
6	Profilo lipidico e rischio cardiovascolare	35
6.1	Fattori di rischio cardiovascolare.....	35
6.1.1	Framingham Risk Score	35

6.1.2	ASCVD Risk Estimator.....	35
6.1.3	JBS3 Risk Calculator.....	35
6.1.4	Carte SCORE2 e SCORE2-OP	36
6.2	Profilo lipidico nel rischio cardiovascolare	36
7	Terapia anti-dislipidemica	37
7.1	Target terapeutici.....	37
7.2	Terapia dietetica e comportamentale	38
7.2.1	Dieta	38
7.2.2	Esercizio fisico	39
7.2.3	Dimagrimento.....	39
7.3	Terapia farmacologica.....	39
7.3.1	Orlistat	40
7.3.2	Resine a scambio ionico	40
7.3.3	Fibrati	41
7.3.4	Derivati dell'acido nicotinico	41
7.3.5	Inibitori di NPC1L1	42
7.3.6	Inibitori di PCSK9.....	43
7.3.7	Inclisiran	44
7.3.8	Evinacumab	45
7.3.9	Acido bempedoico.....	45
8	Statine.....	47
8.1	Farmacodinamica.....	47
8.2	Farmacocinetica	49
8.3	Statine nella prevenzione primaria e secondaria.....	50
8.3.1	Studio Afcaps/textcaps [65].....	50

8.3.2	Studio Jupiter [66]	50
8.3.3	Studio Prosper [67].....	51
8.3.4	Studio HPS [69].....	51
8.3.5	Statine e sindrome coronarica acuta	52
8.3.6	Statine e scompenso cardiaco	52
8.3.7	Statine e stenosi aortica	52
8.3.8	Statine e malattia arteriosa periferica	52
8.3.9	Statine ed eventi cerebrovascolari	53
8.3.10	Statine e aritmie	53
8.3.11	Statine ed ipertensione arteriosa	53
8.4	Effetti collaterali delle statine	53
9	Statine, miotossicità e intolleranza	55
9.1	Intolleranza alle statine	55
9.1.1	Ipotesi eziologiche	56
9.1.2	Fattori di rischio	56
9.1.3	Statine e mialgia	57
9.1.4	Statine e miopatia	57
9.1.5	Statine e miosite	57
9.1.6	Statine e rabdomiolisi	57
9.1.7	Statine e CPK	58
9.2	Statine ed effetto nocebo.....	59
9.3	Il rapporto rischio/beneficio.....	59
9.4	Gestione dell'intolleranza alle statine.....	60
9.4.1	Terapia Farmacologica	61
	PARTE SPERIMENTALE	62

1	Scopo dello studio	62
2	Materiali e metodi.....	64
3	Analisi statistica.....	65
4	Risultati.....	66
4.1	Caratteristiche della popolazione generale	66
4.2	Differenze tra pazienti che assumono statine e pazienti che non le assumono	68
5	Discussione.....	72
6	Conclusioni.....	73
	BIBLIOGRAFIA.....	74

INTRODUZIONE

1 Metabolismo e Creatin-chinasi

1.1 Metabolismo energetico cellulare

L'energia che utilizziamo per i processi metabolici che avvengono nel nostro organismo proviene dal legame fosforico presente nelle molecole di ATP, legame ad alta energia che c'è tra i gruppi fosfato di questa molecola.

Il termine legame fosforico ad alta energia è legato all'elevata energia rilasciata durante la lisi di questi legami, per via del fatto che i prodotti della reazione hanno un contenuto energetico minore rispetto a quello dei reagenti.

I composti fosforilati possono essere suddivisi in due gruppi in virtù dell'energia liberata durante la loro idrolisi:

- composti ad alta energia, con ΔG di idrolisi più negativo di -25 kJ/mole;
- composti a bassa energia, con valori meno negativi di -25 kJ/mole.

In altri termini i composti fosforilati possono avere alto o basso potenziale di trasferimento del gruppo fosforico. L'ATP, ad esempio, con un valore di ΔG di idrolisi pari a 30 kJ/mole ($7,3$ kcal/mole), appartiene ai composti ad alta energia.

La fosfocreatina (CP) è una fosfoproteina localizzata nel muscolo e viene utilizzata come riserva energetica (sotto forma di gruppi fosforici ad alto potenziale di trasferimento): essa cede il suo fosfato all'ADP, sintetizzando ATP e producendo creatina, reazione catalizzata dall'enzima creatin-chinasi (CPK).

La quantità di ATP presente nel muscolo a riposo, infatti, è in grado di sostenere l'attività contrattile per meno di un secondo. L'ATP viene però rigenerato rapidamente da CP, anche se per un breve tempo, oltre il quale la cellula dovrà rigenerare ATP dal metabolismo aerobico e/o anaerobico.

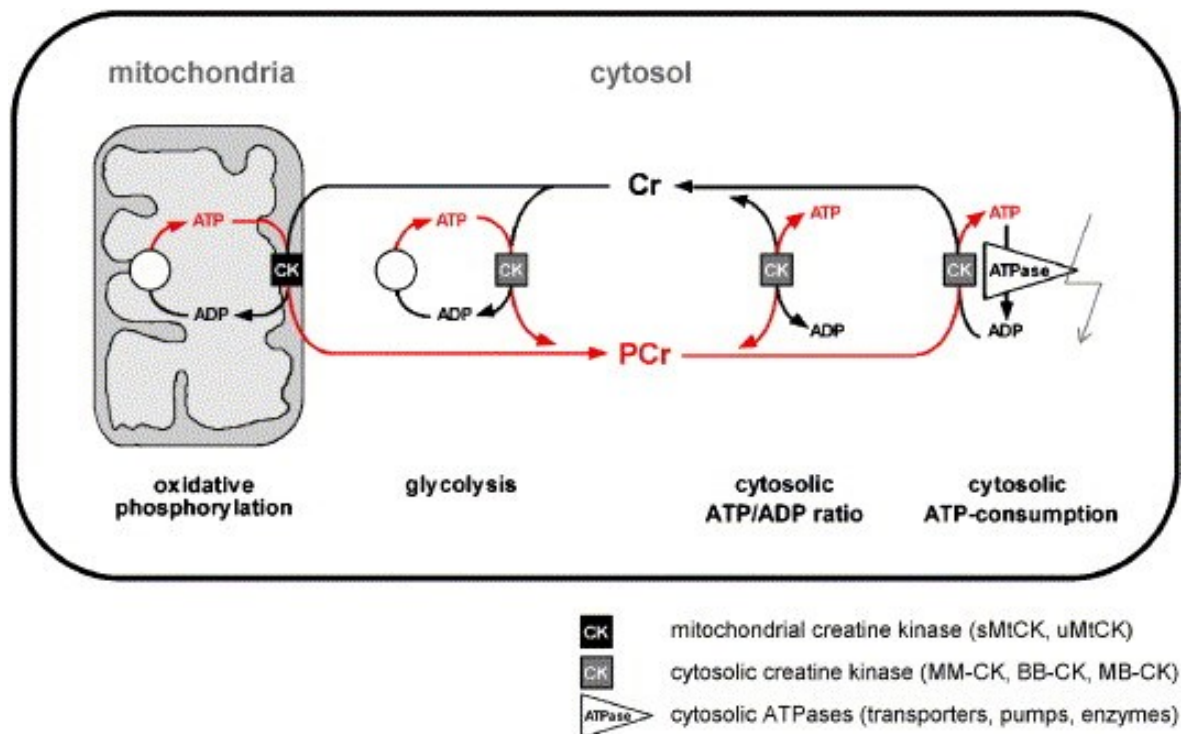
1.2 Creatin-chinasi

Presente in tutti i vertebrati, la creatin-chinasi (CPK) catalizza la reazione reversibile che trasforma fosfocreatina e ADP in creatina e ATP, prevenendo il rapido esaurimento di

quest'ultimo. Identificato per la prima volta nel 1928, l'enzima è stato sottoposto a studi approfonditi per oltre 75 anni.

La fosfocreatina può essere vista come un serbatoio di "fosfato ad alta energia" in grado di fornire, su richiesta, ATP, la fonte di energia primaria in bioenergetica. Questo modello funzionale può essere descritto come "navetta della fosfocreatina", sistema deputato al collegamento dei siti di generazione dell'energia con quelli di consumo [1]. Di conseguenza, la creatin-chinasi svolge un ruolo significativo nell'omeostasi energetica delle cellule con fabbisogni energetici intermittenemente elevati (come muscolo e cervello).

Figura 1. Azione delle varie isoforme dell'enzima CPK all'interno della cellula



Esistono cinque isoforme dell'enzima, che differiscono per la loro localizzazione nei vari distretti cellulari e nei vari tessuti. Le tre forme citosoliche sono MM, BB e MB; le due mitocondriali sono sMt (sarcomerica, espressa soprattutto a livello muscolare), e uMt (ubiquitaria, espressa in altri tessuti come cervello, reni e sperma). I complessi proteolipidici mitocondriali contenenti MtCPK formano microcompartimenti coinvolti nella canalizzazione dell'energia sotto forma di fosfocreatina anziché di ATP nel citosol, dove la fosfocreatina fungerà da substrato alle isoforme citosoliche per la cessione del

gruppo fosfato e la sintesi di ATP [2]. Le prove suggeriscono che la conversione della creatina in fosfocreatina (reazione inversa) avvenga tramite il trasferimento in linea di un gruppo fosforico dall'ATP [3].

2 Creatin-chinasi e markers di danno

2.1 Marcatori di lesione

Un marcatore di lesione è un enzima (o altro) normalmente presente dentro la cellula, che è rilasciato quando la cellula si danneggia. Ovviamente non basta una cellula, ma ci deve essere una certa quantità di cellule, in modo da poterlo rilevare nel siero.

Per tanto riguarda gli enzimi, è possibile misurare l'attività quantificando la formazione dei prodotti a partire dai reagenti, ma se l'enzima non è attivo, non si misura. In alternativa, è possibile misurare la massa, cioè il numero di molecole: in quel caso si identifica la quantità con altri strumenti come rilevatori di massa, ad esempio metodi immunometrici con cui si quantifica il numero di molecole, che possono dare valori differenti da quelli ottenuti valutando l'attività, perché una parte dell'enzima può essere inattivo.

2.2 Dosaggio laboratoristico delle Creatin-Chinasi

Queste valutazioni possono essere fatte su un campione di sangue venoso del paziente.

L'attività totale della creatin-chinasi è determinata da un saggio enzimatico che valuta la formazione di ATP, a partire da fosfocreatina e ADP.

La massa di CPK-MB (isoforma prevalentemente cardiaca), invece, è determinata da un saggio anticorpale immunometrico che usa due anticorpi (saggio "a sandwich"): l'anticorpo monoclonale è in grado di riconoscere più efficacemente la catena di tipo B, rispetto alla M, motivo per cui questo test potrebbe risultare positivo nel dosaggio della CPK-MB anche in caso di danno cerebrale. Questo è l'unico limite della tecnica con anticorpi monoclonali, che può tuttavia tornare utile perché lo stesso anticorpo permette di monitorare un danno cerebrale, fermo restando che la necrosi cerebrale è molto più rapida della necrosi dei miocardiociti.

2.3 Creatin-chinasi tessuto-specifiche

Le tre isoforme citosoliche sono espresse in quantità differenti nei vari tessuti:

- CPK-MM (CPK-3), espressa a livello del muscolo striato. Compone il 97% delle CPK che dosiamo a livello sierico [4]. Rappresenta il 97% delle creatin-chinasi del muscolo scheletrico, ma non di quello cardiaco (dove prevale l'isoforma MB, presente solo per un 1-2% in quello scheletrico).
- CPK-MB (CPK-2), espressa a livello cardiaco. Costituisce circa il 3% delle CPK che dosiamo a livello sierico [4].
- CPK-BB (CPK-1), espressa prevalentemente a livello cerebrale. Costituisce circa l'1% delle CPK che dosiamo a livelli sierico [4]. Quantità minori si possono trovare anche nella prostata [5], nella vescica urinaria, nei polmoni, nell'utero, nel tratto gastrointestinale [6], nei reni, nelle ghiandole salivari, nella tiroide e nel pancreas [7]. Il suo dosaggio in ambito clinico è limitato a casi particolari o a scopi di ricerca.

2.4 Valori laboratoristici di riferimento delle creatin-chinasi

I valori di riferimento delle creatin-chinasi non sono facilmente individuabili, poiché possono essere influenzati da diversi fattori. C'è infatti la necessità di porre attenzione all'interpretazione della CPKemia in base alla popolazione analizzata.

2.4.1 Fattori che influenzano i livelli sierici di creatin-chinasi

In uno studio osservazionale su una popolazione di 1444 individui, di età compresa tra 34 e 60 anni, dopo 3 giorni di riposo, Brewster et al [8] hanno evidenziato come il 13% degli europei bianchi, il 23% degli asiatici del sud e il 49% dei neri presentavano attività sieriche di CPK superiori ai limiti forniti dal produttore.

Questo dato suggerisce che la variazione dell'attività della CPK nella popolazione generale è più ampia di quella riportata negli intervalli di riferimento attualmente in uso nella maggior parte dei laboratori. Infatti, valori relativamente elevati si verificano frequentemente in tutti i sottogruppi studiati dopo il riposo.

I pazienti possono dunque essere classificati erroneamente come affetti da ipo- o iper-CPKemia quando vengono utilizzati limiti di riferimento inappropriati, e questo può ripercuotersi, come vedremo, sulla gestione dell'intolleranza alle statine.

Da ciò la necessità di identificare quei fattori fisiologici, patologici e farmacologici, che condizionano i livelli sierici di creatin-chinasi.

2.4.1.1 Fattori Fisiologici

2.4.1.1.1 Creatin-chinasi e genere

Uno studio del 1999 di Lev et al [9], condotto su una popolazione giovane e sana, ha dimostrato che la distribuzione dei livelli di CPK era non gaussiana.

Gli uomini, inoltre, avevano una mediana di 124 U/l e intervallo interquartile di 14–1525 U/l, mentre le donne avevano una mediana di 75 U/l e intervallo interquartile di 12–1233 U/l. Per cui gli uomini presentano dei valori mediani di CPKemia più alti del 65% rispetto a quelli che si hanno nel sesso femminile.

2.4.1.1.2 Creatin-chinasi e invecchiamento

Uno studio di Neal et al [10] ha evidenziato una riduzione età-correlata dei livelli sierici di creatin-chinasi solo nel sesso maschile, mentre questo fenomeno non si verifica nelle donne.

2.4.1.1.3 Creatin-chinasi ed etnia

In uno studio del 1974, Meltzer e Holy [11], hanno stabilito le attività medie della CPK sierica nei pazienti psichiatrici ospedalizzati maschi e femmine neri e nei pazienti psichiatrici maschi e femmine bianchi. I maschi neri avevano un'attività media della CPK sierica significativamente più elevata rispetto ai maschi bianchi, alle femmine nere e alle femmine bianche. I maschi bianchi e le femmine nere avevano livelli medi di CPK significativamente più alti rispetto alle femmine bianche, ma non erano significativamente diversi tra loro. C'era inoltre una tendenza per l'attività media della CPK sierica ad essere maggiore per i maschi neri dalla pelle scura rispetto ai maschi neri dalla pelle chiara, ma questa tendenza non era presente nelle femmine nere.

Uno studio di Neal et al [10], che confrontava i valori di CPK tra afroamericani, bianchi e ispanici, ha concluso che nei primi questi livelli sono superiori rispetto agli altri due gruppi. Negli afroamericani più giovani, il valore medio di creatin-chinasi supera addirittura il limite superiore dello standard, da qui la necessità di porre attenzione all'interpretazione della CPKemia in base alla popolazione analizzata.

2.4.1.1.4 Creatin-chinasi e massa corporea

Lo studio di Lev et al [9] ha dimostrato l'assenza di una correlazione tra livelli sierici di CPK e BMI.

Bekkelund e Jorde [12], in uno studio fatto su una popolazione caucasica obesa, hanno evidenziato come i livelli di CPK sierica correlino negativamente con la massa grassa corporea negli uomini ma non nelle donne, e come questa non abbia associazioni significative con la massa magra.

2.4.1.1.5 Creatin-chinasi e fumo di sigaretta

Lo studio di Lev et al [9] non ha dimostrato alcuna correlazione significativa tra livelli sierici di CPK e fumo di sigaretta.

2.4.1.1.6 Creatin-chinasi e alcol

Lo studio di Lev et al [9] ha dimostrato una correlazione tra aumentati livelli di CPK e consumo di alcol solo nella popolazione maschile.

2.4.1.1.7 Creatin-chinasi e stato nutrizionale

Uno studio di Antonaset al [13] condotto su pazienti catabolici post-operatori, ha dimostrato che la CPKemia è utile nel monitorare le risposte a breve termine di questi pazienti, con riduzione dei suoi livelli in caso di ripristino nutrizionale adeguato.

2.4.1.1.8 Creatin-chinasi ed esercizio fisico

I cambiamenti adattativi nel modello di espressione dell'isoenzima CPK hanno luogo non solo durante lo sviluppo del muscolo scheletrico [14], ma anche durante l'elettrostimolazione cronica del muscolo in modelli animali [15] e come conseguenza dell'allenamento di maratona di lunga resistenza in soggetti umani [16].

L'espressione di sMtCPK segue l'induzione simultanea dei mitocondri, poiché anche il volume mitocondriale viene aumentato dai trattamenti di cui sopra, e in situazioni di elevato carico di lavoro aerobico, la funzione di trasporto energetico di sMtCPK è importante.

In uno studio del 1966 [17], Griffiths ha dimostrato che l'esercizio prolungato porta ad un marcato aumento dei livelli sierici dell'attività enzimatica, ma l'esercizio a breve termine è senza effetto. La normale attività muscolare può produrre livelli anormali di attività enzimatica in alcuni soggetti giovani ("enzima labili").

In uno studio del 1989 [18], Leppänen ha dimostrato che l'esercizio moderato somministrato mediante cicloergometro a persone sane e pazienti ambulatori ha indotto un incremento rapido e statisticamente significativo sulle concentrazioni sieriche di CPK. Tuttavia, i cambiamenti osservati sono stati in gran parte annullati facendo sedere il paziente per 15 minuti prima del prelievo venoso.

2.4.1.1.9 Creatin-chinasi e funzione tiroidea

In uno studio del 2012, de Lima et al [19] hanno trovato una correlazione positiva tra CPK sierico e TSH e una correlazione negativa tra CPK e fT4. Il CPK era dunque più basso nel gruppo con ipertiroidismo e maggiore in quello con ipotiroidismo.

2.4.1.2 Fattori farmacologici

2.4.1.2.1 Creatin-chinasi e statine

Essendo questo argomento l'oggetto dello studio, si rimanda al capitolo "Statine, miotossicità e intolleranza" per una trattazione più approfondita.

2.4.1.2.2 Creatin-chinasi e neurolettici

In uno studio del 1996, Meltzer, Cola e Parsa [20] hanno evidenziato una correlazione tra la terapia con nuovi antipsicotici in pazienti schizofrenici o schizoaffettivi e l'incremento di CPK. Tuttavia, in alcuni casi, gli aumenti potrebbero non essere correlati al trattamento farmacologico.

2.4.1.2.3 Creatin-chinasi e cocaina

In uno studio del 1992, Warrian et al [21] hanno evidenziato una relazione statisticamente significativa tra il metabolita della cocaina nelle urine e livelli elevati di CPK.

2.4.1.3 Fattori patologici

Tutti gli isoenzimi CPK sono estremamente suscettibili al danno da ROS e RNS. MtCPK, in particolare, è il bersaglio principale di tale danno, non solo a causa della sua sensibilità cruciale, ma anche a causa della sua localizzazione mitocondriale. La maggior parte delle specie reattive provengono direttamente o indirettamente dall'attività della catena respiratoria mitocondriale, in particolare in condizioni di aumentato stress ossidativo come danno da ischemia/riperfusion, malattia neurodegenerativa o invecchiamento.

Ampie prove in vitro e in vivo hanno dimostrato che ROS e RNS influenzano gli isoenzimi CPK mediante inattivazione enzimatica [22] [23].

Tuttavia, queste specie reattive interferiscono anche con lo stato oligomero e la capacità di legame della membrana di MtCPK in vitro [24] e in vivo [25].

L'inattivazione di MtCPK osservata con radicali liberi dell'ossigeno è parzialmente reversibile mediante agenti riducenti. In larga misura, tuttavia, l'inattivazione della CPK è irreversibile, soprattutto a concentrazioni più elevate di ROS.

2.4.1.3.1 Creatin-chinasi e rabdomiolisi

La rabdomiolisi è caratterizzata dal rilascio di elementi intracellulari (mioglobina, elettroliti, CPK...) dopo la distruzione del muscolo scheletrico [26].

La conferma diagnostica si ha proprio evidenziando l'aumento della CPK, anche se non esistono valori soglia specifici [27]. La serializzazione e il monitoraggio dei suoi livelli, inoltre, sono necessari per conoscere la gravità, la situazione temporale e la prognosi della malattia.

Tutte le cause di rabdomiolisi, dunque, portano ad un incremento dei livelli di CPK e sono spesso divise in forme traumatiche e non traumatiche.

Backer et al, in uno studio del 2020 [28], hanno evidenziato le più frequenti cause di rabdomiolisi e incremento delle CPK. Al primo posto troviamo i traumi (inclusa la sindrome da schiacciamento), seguiti dall'esercizio fisico (soprattutto la pesistica). Altre cause frequenti di rabdomiolisi sono le convulsioni, l'uso di alcol o droghe (cocaina), lo stato prolungato di costrizione a letto, l'ipossia muscolare, le infezioni, i disturbi

metabolici ed elettrolitici, e i difetti genetici (da sospettare in caso di episodi ricorrenti) [27].

2.4.1.3.2 *Creatin-chinasi e danno cardio-muscolare*

Il cuore contiene fino al 40% del volume cellulare sotto forma di mitocondri e si affida principalmente alla fosforilazione ossidativa per la produzione di ATP. L'isoenzima MtCPK può costituire fino al 25% dell'attività totale della CPK nel cuore di ratto, il valore più alto tra tutti i tessuti [29].

Nel muscolo, come osservato nel caso dei knockout per la CPK, l'inattivazione della CPK mitocondriale e citosolica sotto stress ossidativo influenzerebbe principalmente la prestazione lavorativa e l'omeostasi del Ca^{2+} . Per quanto riguarda MtCPK, questo può diventare dannoso proprio nei tessuti ossidativi come il cuore [30].

In questo caso, si verifica una perturbazione dell'equilibrio pro-ossidante/antiossidante cellulare durante la carenza di ossigeno e la riossigenazione nel danno da ischemia/riperfusion, portando ad un aumento dei livelli di ROS e RNS e ad uno stato energetico compromesso [31].

A sua volta, ciò influenzerà le pompe ioniche citosoliche Ca^{2+} -ATPasi e Na^{+}/K^{+} -ATPasi, che dipendono dai livelli di ATP tamponati con fosfocreatina, e infine comprometterà l'equilibrio ionico, in particolare la gestione del calcio. Ciò comporterebbe un sovraccarico cronico di Ca^{2+} citosolico e una generazione ancora più pronunciata di ROS e NOS, entrando così in un circolo vizioso con progressiva inattivazione di CPK e sMtCPK. Tutti questi fattori favorirebbero anche la transizione della permeabilità mitocondriale, l'apoptosi e la necrosi [32].

2.4.1.3.3 *Creatin-chinasi e cardiopatia ischemica*

In passato la CPK-MB era uno dei principali marker di danno ischemico cardiaco. Si possono avere incrementi di 15 volte rispetto al valore basale. Si eleva in 4-6h dall'evento ischemico, raggiunge un picco dopo le 14-36h (raggiunto tanto più precocemente quanto prima viene iniziata una terapia di riperfusion), e si normalizza in 72h [33]. I livelli sierici di CPK-MB correlano positivamente con l'estensione della zona infartuata [34]. L'MB2 è quella rilasciata in circolo, mentre la MB1 è ottenuta dalla conversione della

MB2 (indica un danno meno recente) [33]. È, tuttavia, in marker poco sensibile e poco specifico. Singh e Baweja [35] hanno infatti dimostrato che il suo dosaggio non aggiunge informazioni rispetto al singolo dosaggio della Tn cardiaca, e che può essere rimossa dal panel laboratoristico per la valutazione della sindrome coronarica acuta. Tesi confermata anche dallo studio di Volz et al [36].

Inoltre, l'anticorpo che riconosce la forma MB, riconosce anche la forma BB, quindi in caso di danno cerebrale, con aumento della CPK-BB, si può avere un risultato falsamente positivo.

2.4.1.3.4 Creatin chinasi e cateterizzazione cardiaca

Le manovre cardiologiche invasive, come la cateterizzazione cardiaca, provocano un incremento dei livelli dell'attività totale delle CPK, ma non della CPK-MB, come dimostrato in uno studio di Roberts et al [37].

2.4.1.3.5 Creatin-chinasi e cardiopatia da sepsi

Baranwal [38] et al hanno dimostrato che in una popolazione pediatrica con disfunzione cardiaca da shock settico, i livelli di CPK-MB erano marcatamente aumentati, e la loro riduzione andava di pari passo con il miglioramento della funzione cardiaca.

2.4.1.3.6 Creatin-chinasi e neurodegenerazione

La patogenesi di molte malattie neurodegenerative e neuromuscolari è stata collegata alla disfunzione mitocondriale [39]. Ciò è dovuto ad anomalie nella catena respiratoria o ad alterazioni della superossido-dismutasi, che portano alla generazione di ROS, ad uno stato energetico deteriorato e infine alla morte cellulare necrotica e apoptotica [40].

A causa della suscettibilità esclusiva ai ROS, è probabile che si verifichino l'inattivazione della CPK e la destabilizzazione dell'ottamero MtCPK, compromettendo così le funzioni cerebrali di uMtCPK nel buffering energetico [41].

Infatti, un aberrante partizionamento citosol/membrana della CPK, così come l'inattivazione della CPK stessa, sono stati osservati nella malattia di Alzheimer [42] e nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA) [43]. Nei pazienti con SLA a esordio spinale,

inoltre, i livelli sierici di CK-MB sono significativamente più alti rispetto ai pazienti con altre malattie neurodegenerative o ai pazienti sani [44].

2.4.1.3.7 Creatin-chinasi e stroke

In uno studio condotto da Ghose et al [45] su una popolazione geriatrica seguita con dosaggio seriale dell'enzima a seguito di ictus acuto, è stato dimostrato che sette pazienti su dieci avevano livelli elevati di CPK. La concentrazione massima è stata osservata tra 12 e 24 ore e il livello è tornato normale entro 84 ore dopo un ictus. Tutti avevano un isoenzima del muscolo scheletrico (MM) positivo e in un solo paziente è stato rilevato l'isoenzima del cuore (MB). Nessuno di loro aveva un isoenzima cerebrale positivo (BB).

3 Lipidi, colesterolo e metabolismo

3.1 Lipidi

I lipidi, o grassi (dal greco lipos = grasso), sono un gruppo eterogeneo di sostanze che hanno in comune un basso grado di solubilità in acqua (fatta eccezione per molecole anfipatiche come i fosfolipidi).

I grassi sono formati da carbonio, idrogeno e ossigeno al pari dei carboidrati, ma il rapporto tra idrogeno e ossigeno è molto più alto.

Si trovano soprattutto in alimenti di origine animale (grassi) ma sono abbondantemente presenti anche nel regno vegetale (oli).

Oli e grassi sono molto simili chimicamente ma, mentre i primi sono liquidi a temperatura ambiente, i secondi sono solidi.

I lipidi hanno ruolo strutturale, funzionale ed energetico.

3.2 Lipoproteine

Sono molecole deputate al trasporto dei lipidi, che essendo insolubili non potrebbero circolare nel torrente ematico se non grazie all'azione di molecole carrier.

Le lipoproteine sono delle proteine coniugate, ovvero delle proteine (apolipoproteine) in cui gli amminoacidi che le compongono interagiscono con altre molecole che prendono il nome di gruppo protesico. Nelle lipoproteine questo gruppo è rappresentato dai lipidi. I legami all'interno di queste molecole hanno natura covalente oppure idrofobica.

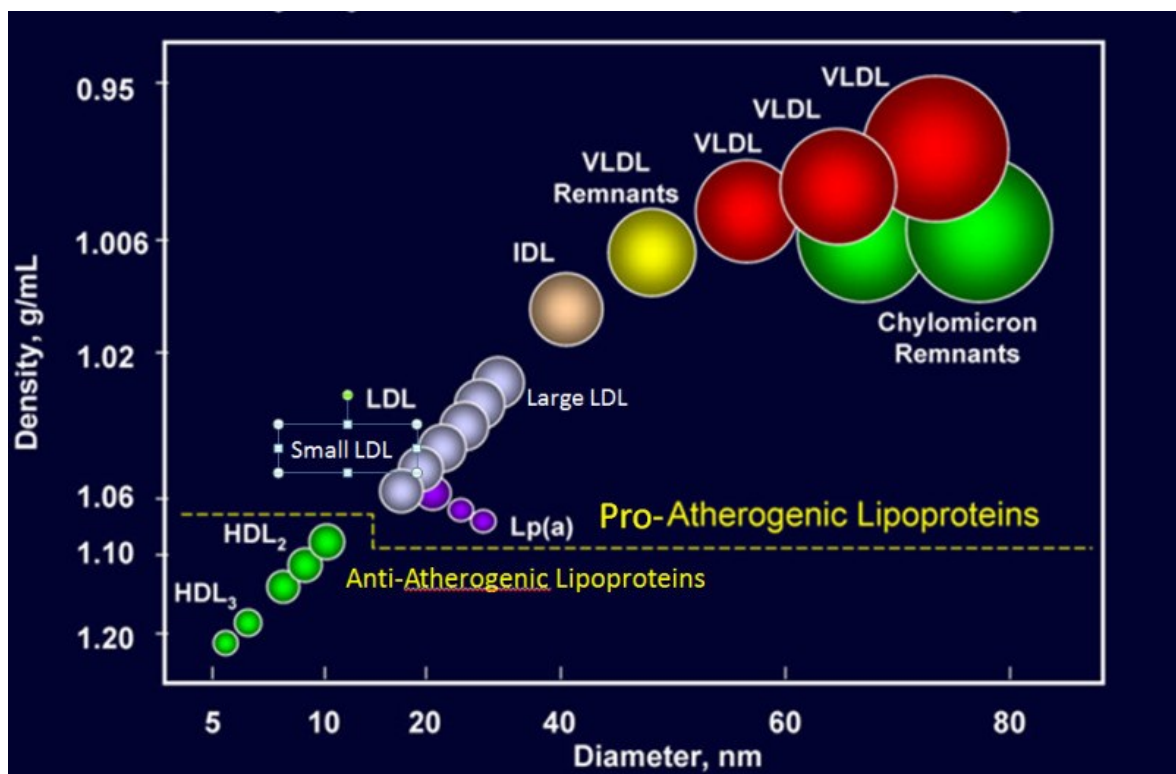
È possibile dosarne i livelli sia nel siero che nel plasma, ed in ambito medico assumono notevole rilevanza in quanto possono andare incontro a modificazioni (glicosilazione, ossidazione) che si ripercuotono sulla fisiopatologia dell'organismo [46].

Strutturalmente, esse sono composte da vari strati, dove le molecole si dispongono in base alle loro caratteristiche chimico-fisiche (polarità). Il monostrato esterno corrisponde a quello che troviamo nelle membrane biologiche: sono presenti soprattutto fosfatidilcolina, sfingomieline, e colesterolo non esterificato (molecole polari, idrofile). Nel nucleo interno invece abbiamo colesterolo esterificato e trigliceridi, lipidi neutri che per questo non entrano a contatto con la superficie, in quanto idrofobi. Infine, la

componente proteica, localizzata nello strato esterno, è rappresentata dalle apolipoproteine, che interagiscono con la componente lipidica mediante i loro domini amminoacidici idrofobi o idrofili, formando una struttura ad anello che dà una organizzazione strutturale alla lipoproteina. Essa ne definisce il tipo e la funzione mediante l'interazione con enzimi e recettori. Alcune di esse, infatti, fungono da cofattori a diversi enzimi coinvolti nel metabolismo lipidico e possono essere riconosciute dai recettori espressi dagli organi bersaglio.

In base al rapporto tra proteine, colesterolo e trigliceridi, possiamo classificare le varie classi di lipoproteine in base alla loro densità (che diminuisce all'aumentare della percentuale di trigliceridi, mentre aumenta all'aumentare dei fosfolipidi), dimensione (aumenta al diminuire della densità) e tipo di lipidi e apolipoproteina espressa [47].

Figura 2. Rappresentazione grafica delle varie lipoproteine in base a dimensione e densità



3.2.1 Chilomicroni

Sono le lipoproteine più grandi e a più bassa densità, deputate al trasporto dei lipidi assorbiti con i pasti, quindi di origine esogena, hanno infatti origine intestinale.

Sono particolarmente ricchi di trigliceridi ma non di colesterolo. Le loro principali apolipoproteine sono l'Apo-A1, l'ApoC-2, l'ApoE e l'ApoB-48 (la più importante dal punto di vista strutturale).

Sono le prime a formarsi, vengono portate in circolo e fungono da substrato delle lipoprotein-lipasi endoteliali (il cui cofattore è proprio ApoC-2), che demoliscono i trigliceridi i quali vengono ceduti ai tessuti, portando alla formazione dei chilomicroni remnants, particelle di dimensione minori e costituite da una maggiore percentuale di colesterolo. I chilomicroni sono le lipoproteine con più breve emivita, di poche ore. Sono pro-aterogene.

3.2.2 VLDL

Anch'esse hanno un elevato contenuto di trigliceridi, ma anche di colesterolo e fosfolipidi. Queste lipoproteine, a differenza dei chilomicroni, hanno origine epatica, partecipando al metabolismo dei lipidi endogeni.

Sono costituite prevalentemente dall'ApoC-2, dall'ApoE e dall'ApoB-100 (centrale dal punto di vista strutturale). La loro dimensione aumenta all'aumentare dei trigliceridi presenti a livello epatico.

Il loro scopo è trasportare i trigliceridi dal fegato alla periferia in condizioni di digiuno breve o prolungato. In circolo verranno trasformate e andranno a formare le IDL e poi le LDL. Sono pro-aterogene.

3.2.3 IDL

Lipoproteine a densità intermedia tra le VLDL e le LDL, si formano in circolo durante la cessione di trigliceridi da parte delle VLDL al muscolo e al tessuto adiposo, quando ancora non si possono distinguere le LDL mature.

Presentano l'ApoB-100 e l'ApoE. Sono pro-aterogene.

3.2.4 LDL

Le LDL sono le lipoproteine a bassa densità. Sono deputate al trasporto della maggior parte del colesterolo esterificato verso i tessuti con endocitosi mediata da recettore. Come

le IDL, derivano dal metabolismo in circolo delle VLDL, dove delle proteine di trasferimento cedono colesterolo a queste lipoproteine e ne aumentano la densità.

La principale apolipoproteina che le costituisce è l'ApoB-100 (proteina a maggior peso molecolare del nostro organismo, 500 kDa) che con i suoi domini idrofobi, non polari, interagisce con i lipidi e permette di mantenere l'integrità strutturale della molecola. Essa, inoltre, interagisce con il suo recettore specifico per l'endocitosi delle LDL (assente nell'ipercolesterolemia familiare). Se queste lipoproteine sono presenti in quantità elevata in circolo, non assolvono più soltanto la loro funzione di trasporto di colesterolo dal fegato ai tessuti, ma tendono a rilasciarlo anche a livello della parete arteriosa, favorendo i fenomeni aterosclerotici (da questo il termine di "colesterolo cattivo"). Sono infatti aterogene.

Possiamo trovare particelle di LDL piccole e dense, più rappresentate nei pazienti con sindrome metabolica, che presentano un maggior potere aterogeno rispetto alle normali LDL in quanto meno riconosciute dal recettore per le LDL, più inclini a penetrare all'interno della parete arteriosa, e più facilmente ossidabili.

3.2.5 HDL

Le HDL sono lipoproteine ad alta densità. Esse sono deputate al trasporto del colesterolo dalla periferia al fegato (reverse cholesterol transport), che viene captato in quelle zone della membrana particolarmente ricche di colesterolo (raft).

Sono le uniche che nelle prime fasi di vita, quando sono sintetizzate a livello epatico, hanno forma ovoidale. Sono costituite da un doppio strato di fosfolipidi e colesterolo, tenuti insieme dall'ApoA-2 e dall'ApoA-1 (proteina a basso peso molecolare, con centrale funzione strutturale), marker delle HDL. L'ApoA-1 funge da cofattore dell'enzima LCAT (lecitina colesterolo aciltransferasi) che esterifica il colesterolo della lipoproteina. Così il colesterolo raggiungerà il core idrofobo della lipoproteina, la quale assumerà una forma sferica matura. Sono le più longeve, arrivando a rimanere in circolo anche fino ad una settimana.

3.3 Metabolismo delle lipoproteine

Possiamo dividere il metabolismo lipoproteico in una fase esogena, deputata al metabolismo dei lipidi introdotti con la dieta, e una endogena, coinvolta nel metabolismo dei lipidi di provenienza epatica.

3.3.1 Metabolismo esogeno

È il metabolismo dei lipidi che introduciamo con la dieta, che dovrebbero rappresentare il 20-40% delle calorie totali introdotte. Sono soprattutto trigliceridi, fosfogliceridi, colesterolo ed esteri.

Esso riguarda principalmente i chilomicroni, che si formano dopo la digestione.

3.3.1.1 Digestione e assorbimento dei lipidi

I tempi con cui i trigliceridi compaiono in circolo dopo un pasto lipidico sono maggiori rispetto a quelli dei carboidrati, per via di una digestione e un assorbimento più lenti.

I lipidi che introduciamo con la dieta, sono composti per un 97% da trigliceridi.

I lipidi vengono digeriti grazie all'azione della lipasi linguale, gastrica (che agisce soprattutto sugli acidi grassi a corta catena) e pancreatica, dalla colipasi, fosfolipasi e colesterolo-estrase pancreatica, e dalla bile, che consente l'emulsione dei grassi, rendendoli più attaccabili da parte degli enzimi digestivi. Questi enzimi idrolizzano il legame estere tra glicerolo e acidi grassi, i quali penetrano nell'enterocita mediante un processo di diffusione.

Nella cellula avviene nuovamente il processo di esterificazione (ad opera dell'enzima acil-CoA-trigliceride-transferasi) con nuova formazione dei trigliceridi che vengono riversati nella linfa. Essi, infatti, non entrano subito nel circolo sanguigno, ma vanno nel circolo linfatico sotto forma di chilomicroni sintetizzati dagli enterociti, per arrivare, attraverso il dotto toracico, al circolo sanguigno e poi ai tessuti. Solo alcuni acidi grassi a corta catena vengono assorbiti direttamente nello stomaco e raggiungono il fegato mediante il sistema portale, questo spiega il possibile aumento plasmatico precoce in alcuni casi.

L'assorbimento del colesterolo e dei fitosteroli (di origine vegetale, che competono con il colesterolo per l'assorbimento) avviene mediante il Carrier NPC1L1 e pompe ABC (ATP-binding cassette protein).

3.3.1.2 *Metabolismo dei chilomicroni*

Tramite il dotto toracico, poi, la circolazione linfatica si connette a quella sanguigna, con conseguente passaggio di lipidi nel sangue. Questo porta ad un aumento della trigliceridemia dopo 1-1.30 h dal pasto, e in tal caso non c'è nessun ormone che regola la trigliceridemia, a differenza di quello che avviene con l'insulina per la glicemia.

Sotto l'azione delle lipoprotein-lipasi endoteliali (attivate dall'ApoC-2 dei chilomicroni), espresse soprattutto a livello adiposo e muscolare, i trigliceridi vengono scissi in glicerolo (che parteciperà alla gluconeogenesi epatica) e acidi grassi che possono restare in circolo legati all'albumina o essere captati dai tessuti per essere utilizzati nella produzione di ATP (soprattutto nel muscolo scheletrico e cardiaco) o immagazzinati sotto forma di esteri, cioè trigliceridi (soprattutto nel tessuto adiposo), per poi essere idrolizzati dalle lipasi ormono-sensibili ed essere utilizzati in caso di necessità (es: digiuno).

L'adrenalina va a stimolare l'azione della lipoprotein-lipasi, soprattutto a livello miocardico, mentre la inibisce a livello adiposo. L'insulina ha invece effetto opposto, stimolando la lipogenesi e inattivando la lipasi ormono-sensibile.

Con la riduzione dei trigliceridi al loro interno, i chilomicroni diventano chilomicroni remnants acquisendo colesterolo dalle HDL, poi saranno captati dal fegato (che li riconosce grazie al recettore per l'ApoE). Il fegato può utilizzare il colesterolo per sintetizzare acidi biliari, per distribuirlo ai tessuti nel ciclo endogeno, o lo secernerà attraverso la bile.

3.3.2 **Metabolismo endogeno**

È quel trasporto dei lipidi endogeni dal fegato ai tessuti (VLDL) e dai tessuti al fegato (HDL). Il fegato è infatti in grado di sintetizzare dei lipidi endogeni, che quindi non derivano dalla dieta.

Il fegato sintetizza le VLDL ogni volta che i trigliceridi aumentano (per esempio dopo un pasto ricco di lipidi). Le VLDL possono essere sintetizzate a partire dagli acidi grassi

liberi che raggiungono il fegato dal sangue o dai trigliceridi che giungono al fegato all'interno di altre lipoproteine. Queste, in circolo, saranno bersaglio delle lipoprotein-lipasi, che le faranno cedere trigliceridi ai tessuti (soprattutto quello muscolare e adiposo), portando alla formazione delle IDL, che possono tornare al fegato, o perdere un'ulteriore quota lipidica trasformandosi nelle LDL. Queste ultime porteranno colesterolo ai tessuti bersaglio, dove si legheranno al recettore per l'ApoB-100 (la cui espressione aumenta quando i livelli di colesterolo si riducono) e saranno internalizzate tramite endocitosi. Esistono malattie, come vedremo, dove alterazioni della funzione del recettore delle LDL portano ad incremento dei livelli di colesterolo in circolo. L'altro modo con cui le LDL (circa un terzo di esse) vengono rimosse dal circolo è mediante l'interazione con i recettori scavenger espressi dai macrofagi che riconoscono le LDL in eccesso (che superano la capacità di captazione recettoriale), e quelle modificate da fenomeni come la glicosilazione o l'ossidazione.

Le HDL sono invece le lipoproteine che nascono come strutture ovoidali nel fegato (HDL nascenti), ma giungono a maturazione in periferia, dopo essersi caricate di colesterolo grazie all'azione dell'enzima LCAT (che lo esterifica) e ne consentono il trasporto dai tessuti al fegato, che riconosce le HDL grazie al recettore per l'ApoA1. Il fegato utilizzerà il colesterolo per la sintesi degli acidi biliari, oppure lo rimetterà in circolo nelle VLDL, o lo eliminerà con la bile.

4 Dislipidemie

Le dislipidemie sono un gruppo eterogeneo di malattie dismetaboliche, ovvero malattie legate ad alterazione del metabolismo, in questo caso quello lipidico. Sono caratterizzate da alterazione qualitativa e/o quantitativa delle lipoproteine plasmatiche. Si parla di dislipidemie e non di iperlipidemie, perché ci sono più parametri alterati nel profilo lipidico di questi pazienti, in eccesso o in difetto.

Questi disordini possono essere distinti in:

- Primari: non sono causati da una malattia sottostante, sono legati a disordini ereditari di un singolo gene (come nell'ipercolesterolemia familiare) o a disordini multigenici.
- Secondari: il disordine è la manifestazione di un'altra malattia primitiva come diabete, ipotiroidismo, sindrome nefritica o abuso di alcol.

Le conseguenze possono essere:

- Severe: pancreatiti, aterosclerosi.
- Minori: xantomi (depositi di macrofagi infarciti di lipoproteine modificate, soprattutto a livello palpebrale e tendineo) e xantelasmi (depositi di materiale lipidico, soprattutto a livello palpebrale), epatomegalia, splenomegalia.

Quando parliamo di lipoproteine aterogene, ci riferiamo alle VLDL e loro remnants, alle LDL e alle LDL piccole e dense (le più aterogene).

4.1 Classificazione di Friedrickson

Si distinguono sei tipi di dislipidemia basandosi sull'osservazione di un campione di plasma prelevato a digiuno e mantenuto per 12 ore a 4°C, così che la solubilità delle sostanze diminuisca e si possano osservare meglio le differenze tra i vari campioni. Diverse malattie possono dare uno stesso fenotipo del quadro lipidico secondo Friedrickson.

Si valuta: aspetto del plasma, contenuto di colesterolo e trigliceridi.

1. (<1%) L'aspetto del plasma sarà quello di una fase acquosa trasparente e di una fase superiore lipidica, torbida. C'è un aumento marcato dei trigliceridi, colesterolo normale e aumento dei chilomicroni. Aumenta il rischio di pancreatite acuta.

- 2a. (10%) L'aspetto del campione è limpido. C'è un aumento del colesterolo, con trigliceridi normali. C'è un aumento delle LDL. È aterogena.
- 2b. (40%) Aspetto lievemente torbido. C'è un aumento del colesterolo e dei trigliceridi. Aumentano le VLDL e le LDL. È aterogena.
3. (<1%) Aspetto torbido, con aumento dei trigliceridi e del colesterolo. Aumentano le IDL. È aterogena.
4. (45%) Aspetto opalescente del siero. Aumento dei trigliceridi. Aumentano le VLDL. È aterogena.
5. (5%) Aspetto torbido, con aumento dei trigliceridi e lieve aumento del colesterolo. Aumentano le VLDL e i chilomicroni. È in parte aterogena ed aumenta il rischio di pancreatite.

4.2 Dislipidemie primarie

Sono dovute ad un difetto monogenico o multigenico del metabolismo lipidico.

4.2.1 Deficit familiare della lipoprotein lipasi

Il deficit dell'enzima LPL porta a ipertrigliceridemia per mancata degradazione e internalizzazione dei trigliceridi trasportati dai chilomicroni, che quindi rimarranno in circolo. È infatti definita anche come sindrome chilomicronemica familiare [48]. Rientra nelle dislipidemie di tipi 1 secondo Friedrickson e si associano a xantomi e pancreatiti, non è aterogena.

4.2.2 Deficit familiare di ApoC-2

C'è ipertrigliceridemia con aumento dei chilomicroni e delle VLDL da deficit di questa proteina, cofattore dell'enzima LPL. Si manifesta con fenotipo 1 o 5. Aumenta il rischio di pancreatite acuta.

4.2.3 Ipertrigliceridemia familiare

Il difetto genico è sconosciuto, c'è un incremento delle VLDL, con ipertrigliceridemia. Fenotipo di tipo 4 o 5. Si associa a ipertensione, obesità e diabete.

4.2.4 Iperlipidemia familiare combinata o a fenotipi multipli

Il difetto genico è sconosciuto. C'è iperlipidemia mista, con iperproduzione di ApoB, quindi di LDL e VLDL, con aumento di trigliceridi e colesterolo. Fenotipo principalmente 2a, più raramente 2b e 4. Aumentato rischio di arteriosclerosi e xantomi. È la forma genetica più comune, colpisce un paziente su 100-200, ma è poco diagnosticata, anche in virtù della presenza di fenotipi multipli.

4.2.5 Disbetalipoproteinemia familiare

Deficit quantitativo o funzionale di ApoE, le VLDL non sono smaltite, con iperlipidemia mista. Fenotipo di tipo 3. Aumentato rischio di valvulopatia arteriosclerotica e xantomi.

4.2.6 Ipercolesterolemia familiare e recettore delle LDL

Causata da malfunzionamento o assenza del recettore delle LDL su base ereditaria. La mutazione interessa o il recettore delle LDL (per difetto), o la proteina PCSK9 (per eccesso, in caso di perdita di funzione di questa proteina, avremmo ipocolesterolemia). Le LDL non verranno captate e rimarranno in circolo, con ipercolesterolemia e aumento delle LDL. Essa può essere presente in eterozigoti (1/250 nati) o, più raramente, in omozigoti (1 su 1000000), dando un quadro clinico più severo. Il fenotipo sarà 2a, con aumentato rischio di fenomeni aterosclerotici, con xantomi cutanei o tendinei.

Il recettore delle LDL è una glicoproteina presente sulla membrana cellulare in corrispondenza di invaginazioni dette coated pits. Questi riconoscono l'ApoB-100 e vi si legano, formando il complesso recettore-LDL. Questo favorisce l'endocitosi in forma di vescicola che verrà poi idrolizzata dagli enzimi lisosomiali, con rilascio di colesterolo, amminoacidi, acidi grassi e glicerolo. Il recettore ritornerà poi sulla superficie per essere riutilizzato. La sintesi di questi recettori è regolata dai livelli di colesterolo intracellulari: se questo aumenta, la loro sintesi sarà down-regolata, se si riduce, ci sarà un'up-regulation che favorisce l'internalizzazione delle LDL (altro meccanismo su cui agiscono le statine). PCSK9 (proteina della convertasi subtilisina/kexin tipo 9) è una proteina che si lega al recettore delle LDL e ne consente la degradazione, riducendone l'espressione e la

capacità della cellula di internalizzare le LDL circolanti. Una sua mutazione per eccesso causa infatti ipercolesterolemia familiare.

4.2.7 Deficit familiare di tipo B

Prevede una mutazione dell'ApoB-100 ed alterazione della sua interazione con il recettore. L'effetto finale sarà sempre la mancata internalizzazione delle LDL, con quadro clinico analogo a quello dell'ipercolesterolemia familiare, favorendo sempre i fenomeni aterosclerotici.

4.3 Dislipidemie secondarie

Sono un ampio gruppo di disordini secondari ad una patologia primitiva sottostante, di seguito sono riportate le forme più frequenti.

4.3.1 Sindrome metabolica

È la forma più comune di dislipidemia, associata a fenotipo 4 di Friedrickson, quindi aterogena. Si associa a diabete mellito e obesità. Per parlare di sindrome metabolica sono necessarie almeno 3 delle seguenti 5 condizioni:

- Pressione arteriosa > 130/85 mmHg
- Obesità: circonferenza addominale > 102 cm (M) e > 88 cm (F)
- Ridotta tolleranza glucidica: glicemia a digiuno > 110 mg/dl
- Trigliceridi > 150 mg/dl
- HDL < 40 mg/dl (M) e < 50 mg/dl (F).

Alla base della malattia c'è un eccessivo introito di calorie associato ad un loro scarso consumo (sedentarietà). È infatti la forma meglio correggibile.

4.3.2 Ipotiroidismo

Darà una dislipidemia con fenotipo 2B. C'è deficit periferico di ormoni tiroidei T3 e T4, con incremento del TSH (nelle forme periferiche, che sono le principali). Ci sarà ipercolesterolemia dovuta alla riduzione del metabolismo delle lipoproteine, stimolato dagli ormoni tiroidei.

4.3.3 Danno renale cronico

Si associa a dislipidemia aterogena con fenotipo 2b o 4, c'è incremento del rischio cardiovascolare.

4.3.4 Sindrome nefrosica

Ci sarà incremento della sintesi di lipoproteine epatiche per compensare la perdita di proteine con l'urina.

4.3.5 Alcolismo cronico

C'è ipertrigliceridemia isolata.

4.3.6 Cushing

Possono esserci forme primarie o secondarie (come le forme iatrogene), favorisce lo sviluppo in generale di sindrome metabolica.

4.3.7 Iatrogeno

Numerosi sono i farmaci che favoriscono lo sviluppo di dislipidemia, i principali: isotretinoina (contro l'acne), progestinici (a scopo contraccettivo, danno dislipidemia di tipo 4, oltre che slantare una sottostante ipertensione arteriosa), antipsicotici (come l'olanzapina), farmaci antirigetto (ciclosporina e tacrolimus, inibitori della calcineurina), steroidi anabolizzanti, beta-bloccanti, corticosteroidi (Cushing iatrogeno), sulfaniluree.

4.4 Danno da dislipidemie

Le dislipidemie che ci interessano maggiormente sono quelle aterogene, che favoriscono cioè la formazione di placche arteriosclerotiche. Esse sono, secondo la classificazione di Friedrickson, la 2a, 2b, 4 e, in parte, la 5.

4.4.1 L'aterosclerosi

È la base fisiopatologica della maggior parte delle patologie cardiovascolari maggiori, come l'infarto acuto del miocardio o lo stroke ischemico. È una malattia cronica degenerativa delle arterie di grande e medio calibro, che può tuttavia avere delle fasi acute. È caratterizzata da lesioni intimali di natura simil-infiammatoria cronica, per la penetrazione di lipoproteine dal lume arterioso all'intima.

Inizialmente queste si manifestano sottoforma di stria lipidica, poi di placca aterosclerotica, che causa stenosi o ostruzione al flusso ematico, in particolar modo durante le complicanze come l'ulcerazione/fissurazione, la trombosi, l'emorragia su placca e fenomeni embolici a valle. Un paziente con lesioni vascolari arteriose di rilevanza clinica viene indicato come vasculopatico.

I principali fattori di rischio per l'aterosclerosi sono l'ipertensione, il fumo, il diabete mellito e la dislipidemia.

Il *primum movens* che porta alla formazione della placca aterosclerotica è rappresentato dal danno intimale, conseguenza di uno stress ossidativo e di uno stato dislipidemico, che portano all'accumulo di LDL (le lipoproteine più aterogene) nell'intima. I macrofagi che fagocitano le LDL in eccesso o modificate (da aggregazione, ossidazione, glicosilazione), mediante i loro recettori scavenger, diventano foam cells, cellule schiumose, e richiamano altri macrofagi stimolando l'espressione di molecole di adesione (VCAM, ICAM, selectine) da parte dell'endotelio. Questi rimangono sotto l'endotelio della parete arteriosa dando origine al core lipidico, e si accumulano formando le strie lipidiche. Queste foam cells, ricche di cristalli di colesterolo, andranno incontro a morte cellulare, libereranno questi cristalli, che richiameranno altre cellule infiammatorie. Questi eventi favoriranno l'evoluzione da stria lipidica a placca aterosclerotica.

Sono considerate significative dal punto di vista emodinamico quelle placche che causano un'occlusione di almeno il 70% del lume del vaso.

Dal punto di vista clinico, però, le placche più pericolose possono anche non essere emodinamicamente significative. La maggior parte delle complicanze cardiovascolari, infatti, sono legate a placche sub-cliniche. In questo contesto trova grande importanza la definizione della stabilità di placca:

- Placche stabili: hanno un piccolo core lipidico poco infiammato e una capsula fibrosa spessa. Possono essere più o meno calcifiche.
- Placche instabili: hanno un importante core lipidico, una capsula fibrosa sottile e molte cellule attivate (linfociti e macrofagi) che rilasciano mediatori infiammatori (citochine, enzimi). Esse appariranno all'ecografia con un sottile cappuccio fibroso e un'abbondante componente ipo-anecogena per la scarsa calcificazione.

Le placche più pericolose sono quindi le soft (instabili), che nella maggior parte dei casi danno un'occlusione inferiore del 50%, e non provocano sintomi fino a che non si verificano complicanze acute su placca.

5 Valutazione laboratorista del profilo lipidico

Le lipoproteine sono separate nelle loro costituenti in base alla loro densità attraverso l'ultracentrifugazione, un processo di centrifugazione ad alta densità e sottovuoto. Queste si separeranno in relazione alla loro differente densità, dove le più leggere saranno poste nelle parti più alte della provetta, mentre quelle più pesanti in basso.

Il profilo lipidico è la batteria di esami ematici di routine che ci permette di valutare la concentrazione di lipidi nel sangue.

Gli esami fondamentali per la valutazione del profilo lipidico sono tre:

- Colesterolo totale;
- Colesterolo HDL, il cosiddetto colesterolo buono, in passato si pensava avessero effetto anti-ossidante e di pulizia delle arterie, ma recentemente si è visto che pazienti arteriosclerotici possono mostrare comunque alti livelli di HDL, che infatti possono ossidarsi con conseguente effetto pro-infiammatorio e pro-aterogeno;
- Trigliceridi.

Tramite questi, è possibile risalire ad altri due importanti valori:

- Colesterolo LDL, mediante la formula di Friedewald: $LDL = C\text{-tot} - (HDL + 1/5 Tg)$, dove il valore di 1/5 è in realtà dipendente dai livelli di trigliceridi e dai livelli del colesterolo non HDL. La frazione rappresenta il rapporto tra colesterolo e trigliceridi nelle lipoproteine non-HDL e non-LDL. Questa formula non è utilizzabile se i livelli di Tg sono maggiori di 200 mg/dl. Le LDL sono le lipoproteine più aterogene, in quanto penetrano facilmente nell'intima delle arterie. È il colesterolo la cui riduzione risulta essere il target delle terapie anti-dislipidemiche per la prevenzione degli eventi cardiovascolari.
- Colesterolo non-HDL, sottraendo quello HDL al colesterolo totale. Ottimo indice di rischio cardiovascolare, soprattutto quando i $Tg > 200$. Insieme al colesterolo LDL, è il principale valore del profilo lipidico per valutare il rischio cardiovascolare e per impostare un'eventuale terapia ipocolesterolemizzante. Alti livelli di non-HDL, e quindi bassi livelli di HDL, sono frequenti in pazienti obesi, sedentari, diabetici, e in generale con sindrome metabolica.

Inoltre, se il profilo lipidico è apparentemente nella norma e sospettiamo una dislipidemia, è possibile valutare le apolipoproteine plasmatiche:

- ApoA-1, correla con la quantità di HDL circolanti.
- ApoB, dosabile anche quando il paziente non è a digiuno, è un indicatore delle LDL, VLDL, IDL e delle lipoproteine remnants. Valuta quindi le lipoproteine aterogene, e i suoi valori dovrebbero essere inferiori a 80 mg/ml.
- Lp(a), può essere considerata come una LDL modificata, in quanto è frutto dell'aggiunta di una apolipoproteina(a) legata covalentemente all'ApoB delle LDL. Simula il plasminogeno, sembra favorire le complicanze trombotiche su placca che portano ad occlusione del vaso con conseguente ischemia ed infarto. È dunque sia aterogena che pro-trombotica.

5.1 Valori di riferimento

Tra i vari laboratori non esiste uniformità nella definizione dei valori di riferimento per i vari parametri del profilo lipidico. Quello che segue è un esempio dei valori massimi di riferimento che si possono trovare in un referto laboratoristico:

- Trigliceridi <150 mg/dl
- HDL >40 mg/dl (M), >50 mg/dl (F)
- LDL <130 mg/dl
- C-TOT < 200 mg/dl
- C-TOT/HDL (indice di rischio di Castelli) <5, che misura il rischio aterosclerotico del paziente

Questi valori possono essere interpretati singolarmente, ma va fatta soprattutto un'analisi accurata di questi valori nel loro insieme.

Ricordiamo, infatti, che essi fanno riferimento ad una mediana di valori che si trovano nella popolazione. Se presi isolatamente possono anche essere nel range di normalità, ma se inseriti nella valutazione del rischio cardiovascolare del paziente, possono essere svelati dei valori patologicamente elevati. Ecco perché il profilo lipidico va contestualizzato insieme ad altri numerosi fattori per individuare il rischio cardiovascolare globale di un paziente.

Quanto detto è vero soprattutto per i valori di colesterolo LDL, il cui target è definito dalle linee guida ESC-EAS del 2019 [49], presenti nel capitolo relativo alla terapia anti-dislipidemia.

6 Profilo lipidico e rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte al mondo.

6.1 Fattori di rischio cardiovascolare

A partire dallo studio di Framingham [50], iniziato a metà del XX secolo, sono stati identificati numerosi fattori di rischio associati a successivi eventi cardiovascolari e questo ha aperto la strada alla gestione sistematica dell'epidemia di questi eventi nei paesi sviluppati. Numerosi studi si sono succeduti a quello di Framingham per la ricerca di altri fattori di rischio cardiovascolari, come lo studio INTERHEART [51] e INTERSTROKE [52].

Numerosi sono inoltre gli score introdotti per valutare il rischio cardiovascolare del paziente e mettere in atto le migliori misure preventive.

6.1.1 Framingham Risk Score

È stato introdotto a partire dal Framingham Heart Study [50], valuta il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni.

6.1.2 ASCVD Risk Estimator

Introdotta dall'American College of Cardiology, anch'esso valuta il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni.

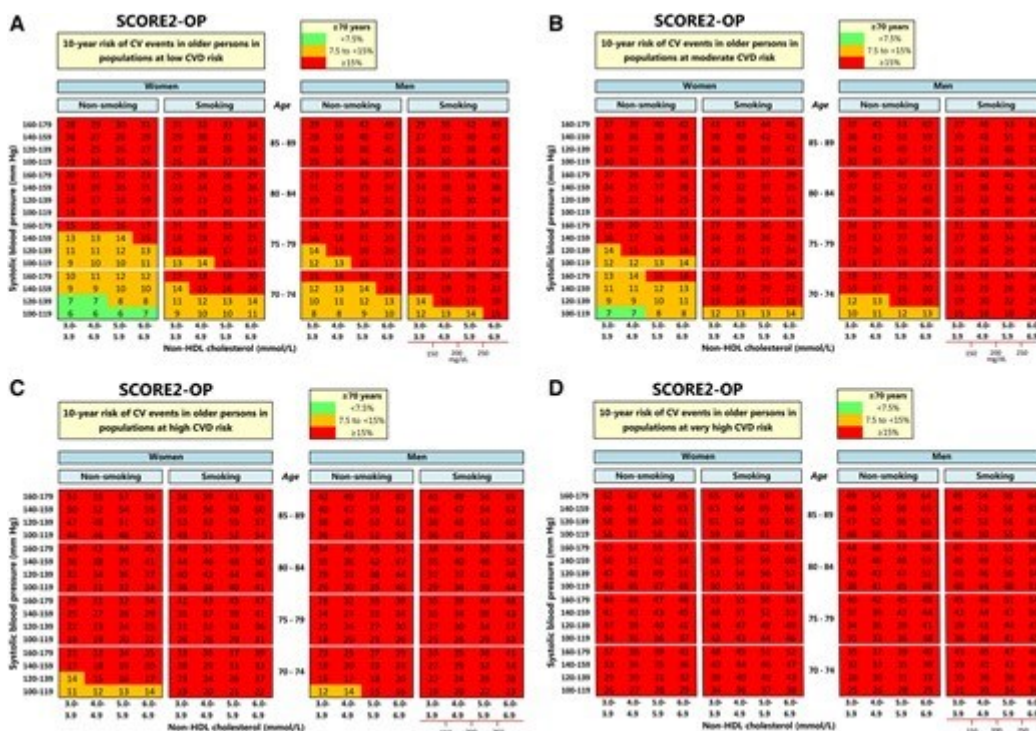
6.1.3 JBS3 Risk Calculator

Introdotta dalla Joint British Societies for the prevention of Cardiovascular Disease, è stato introdotto per stimare i benefici di un precoce inizio di una terapia atta a ridurre i fattori di rischio cardiovascolari.

6.1.4 Carte SCORE2 e SCORE2-OP

Introdotte dall'European Society of Cardiology, stimano il rischio cardiovascolare a 10 anni. Le carte SCORE2-OP (older person) sono, in particolare, adattate alla valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente anziano, in quattro regioni geografiche differenti.

Figura 3. Carte SCORE2-OP



6.2 Profilo lipidico nel rischio cardiovascolare

Dagli score appena citati, si possono estrapolare quei fattori comuni che aumentano il rischio cardiovascolare. Tra quelli presenti in ognuno di essi troviamo proprio la dislipidemia, ed è proprio da queste evidenze che diventa necessaria una corretta terapia anti-dislipidemica per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

7 Terapia anti-dislipidemia

È la terapia che viene messa in atto nei pazienti dislipidemici con l'obiettivo di abbattere il rischio cardiovascolare.

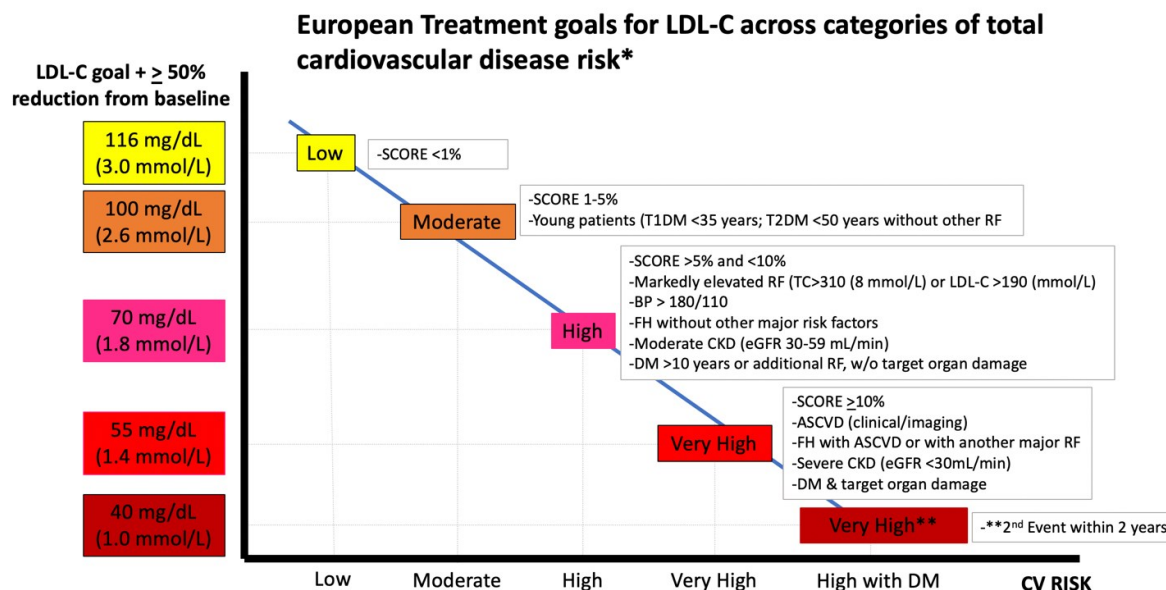
7.1 Target terapeutici

Le linee guida ESC-EAS del 2019 [49] raccomandano di mantenere i livelli di lipoproteine aterogene quanto più bassi possibile, secondo il principio “the lower, the better”, dove più si abbassano i livelli di colesterolo-LDL e minori sono le possibilità di sviluppare eventi cardiovascolari. D'altra parte è fondamentale che anche il tempo in cui il colesterolo aterogeno (soprattutto LDL) viene mantenuto basso sia il più prolungato possibile.

In particolar modo:

- LDL < 116 mg/dl nei pazienti con rischio cardiovascolare basso (popolazione generale);
- LDL < 100 mg/dl nei pazienti con rischio cardiovascolare moderato;
- LDL < 70 mg/dl e riduzione del 50% del valore baseline nei pazienti con rischio cardiovascolare alto;
- LDL < 55 mg/dl e riduzione del 50% dal valore baseline nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto;
- LDL < 40 mg/dl nei pazienti a rischio estremo (che abbiano avuto un secondo evento a meno di due anni dal primo).

Figura 4. Valori Target di LDL in base al RCVG



*Adapted from slideset available on www.escardio.org/guidelines which is from 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk

7.2 Terapia dietetica e comportamentale

Presupposto necessario della terapia ipolipemizzante è la modificazione dello stile di vita: cambiamenti dietetici, attività fisica e perdita di peso. Rappresentano la prima linea di terapia, soprattutto nei pazienti con basso rischio cardiovascolare. L'American Heart Association e l'American College of Cardiology raccomandano ampiamente modifiche dello stile di vita per prevenire e trattare dislipidemia e ipertensione.

7.2.1 Dieta

Macro e micro componenti specifici di un modello alimentare prevalentemente vegetale sono i grassi vegetali, le fibre alimentari e i fitonutrienti come i fitosteroli. I modelli dietetici a base vegetale includono un modello di dieta mediterranea e nordica, gli approcci dietetici per fermare l'ipertensione e la dieta Portfolio. Tutte queste diete riducono i fattori di rischio correlati alle malattie cardiovascolari, come i livelli di colesterolo LDL [53].

I nutraceutici ipolipemizzanti (fibre, fitosteroli, la monacolina k del riso rosso fermentato), soprattutto, possono ridurre i livelli di colesterolo (10-20%) ma non vi sono

studi che dimostrano un loro effetto sulla riduzione del rischio cardiovascolare. Per questo non possono essere utilizzati come sostituti dei farmaci nei soggetti a rischio medio-alto. L'approccio mediante esclusiva correzione dietetica è infatti raccomandato solo nei pazienti a basso rischio cardiovascolare, mentre va aggiunto alla terapia farmacologica nei pazienti a rischio più elevato [54].

7.2.2 Esercizio fisico

L'esercizio fisico, oltre a ridurre i livelli di colesterolo LDL, contribuisce alla riduzione della pressione arteriosa, principale fattore di rischio cardiovascolare. Si raccomandano 30 minuti per 5 volte alla settimana, o 150 minuti a settimana di esercizio fisico aerobico.

7.2.3 Dimagrimento

In una review del 2018, Santos e Macedo [55] hanno evidenziato che il digiuno intermittente normocalorico e ipocalorico può essere un metodo dietetico per favorire il miglioramento del profilo lipidico in uomini e donne sani, obesi e dislipidemic, riducendo il colesterolo totale, LDL, trigliceridi e aumentando i livelli di HDL. Tuttavia, la maggior parte degli studi che analizzano gli impatti del digiuno intermittente sul profilo lipidico e sulla perdita di peso corporeo sono osservativi e basati sul digiuno del Ramadan, che manca di un ampio campione e di informazioni dettagliate sulla dieta. Sono necessari studi clinici randomizzati con un campione più ampio per valutare i loro effetti nei pazienti con dislipidemia.

In una review del 2019, Clifton [56] ha evidenziato che sia l'esercizio fisico che la perdita di peso riducono il rischio cardiovascolare principalmente abbassando i trigliceridi a digiuno.

7.3 Terapia farmacologica

All'interno di questo capitolo non vengono trattate le statine, utilizzate in prima linea, per le quali è dedicato un capitolo a parte.

7.3.1 Orlistat

Orlistat è un inibitore ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali, gli enzimi deputati alla scissione dei trigliceridi assunti con la dieta in acidi grassi liberi assorbibili e monogliceridi. Esso forma un legame covalente con il sito attivo di questi enzimi, che in questo modo vengono inattivati, e i grassi assunti con la dieta non possono essere assorbiti e vengono, invece, escreti con le feci che possono, pertanto, risultare grasse ed oleose (principale effetto collaterale).

7.3.2 Resine a scambio ionico

Le resine a scambio ionico sono polimeri insolubili che sequestrano gli acidi biliari nell'intestino tenue e ne impediscono il riassorbimento e la ricircolazione enteroepatica.

Ricordiamo colestiramina, colestipolo, colesevelam. Presentano:

- Somministrazione orale (composti non palatabili, bassa compliance);
- Non vengono assorbite né attaccate dagli enzimi digestivi;
- Non vengono metabolizzate;
- Sono eliminate con le feci (eliminato il complesso resina-acido biliare);
- Necessarie alte dosi 2-16g.

L'effetto si manifesta dopo 4-7 giorni e si avvicina al 90% del suo effetto massimo entro le due settimane. L'effetto è proporzionale al dosaggio (20% max riduzione colesterolo), c'è un aumento dei trigliceridi (VLDL) di circa il 5-20% nelle prime settimane di terapia, poi questo effetto scompare entro la quarta settimana di trattamento.

Effetti collaterali e interazioni:

- Problemi a livello intestinale: dolore addominale, stipsi e nausea, meteorismo;
- Aumento transitorio delle transaminasi epatiche e della fosfatasi alcalina (colestipolo);
- A livello sistemico non hanno praticamente effetti perché non vengono assorbite.
- Danno interazioni farmacocinetiche poiché le resine legano farmaci carichi come le vitamine, gli anticoagulanti orali, i glicosidi cardioattivi, i diuretici, i betabloccanti, gli antibiotici e ne impediscono l'assorbimento (diminuiscono le concentrazioni

ematiche). È importante avvertire il paziente di prendere altri farmaci almeno 1 ora prima o 4 ore dopo l'ingestione delle resine.

7.3.3 Fibrati

I fibrati sono attivatori del fattore trascrizionale PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), appartenente alla famiglia dei recettori nucleari attivati da ligando (acidi grassi, eicosanoidi, farmaci). Regolano l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine. Riducono i livelli plasmatici di trigliceridi e possono aumentare quelli di HDL. Presentano:

- Somministrazione orale;
- Buona biodisponibilità (90%);
- Elevato legame alle proteine;
- Ampia distribuzione;
- Glucoronati nel fegato;
- Eliminazione urinaria;
- Emivita dalle 5 ore (gemfibrozil, bezafibrato) alle 20-30 ore (fenofibrato). Il fenofibrato è un profarmaco e l'acido fenofibrico è il metabolita attivo.

Effetti collaterali e interazioni:

- Disturbi gastrointestinali;
- Calcolosi biliare per aumentata secrezione epatica di colesterolo;
- Tossicità muscolare, mialgia, miopatia;
- Competono con gli anticoagulanti orali (dicumarolici) per i siti di legame alle proteine plasmatiche potenziandone l'azione anticoagulante (occorre controllo INR).

7.3.4 Derivati dell'acido nicotinico

L'acido nicotinico è una vitamina del complesso B idrosolubile. Fisiologicamente esplica le sue funzioni quando è convertito a nicotinammide incorporata nel NAD o NADP. L'azione ipolipemizzante si ottiene a dosi notevolmente maggiori rispetto a quelle richieste per l'effetto vitaminico. Attiva un recettore di membrana sugli adipociti accoppiato a proteina-Gi (riduzione cAMP). Gli effetti sono dovuti al fatto che il cAMP

inibisce la lipasi ormono-sensibile riducendo la lipolisi dei trigliceridi nel tessuto adiposo (ridotta mobilitazione acidi grassi liberi), con conseguente riduzione della sintesi epatica di VLDL. Ciò porta indirettamente a una modesta riduzione delle LDL e ad un aumento delle HDL (ridotto uptake epatico). È il farmaco più efficace nell'aumentare le HDL.

Presentano:

- Somministrazione orale;
- Buona biodisponibilità (picco plasmatico dopo 30-60 min dalla somministrazione);
- Metabolismo epatico;
- Eliminazione urinaria;
- Emivita breve (1ora).

Effetti collaterali e interazioni:

- Vasodilatazione associata a prurito al viso e alle parti superiori del tronco (il fenomeno diminuisce spontaneamente) e arrossamento cutaneo, causati dalla produzione di prostaglandina D2 (la somministrazione di acido acetilsalicilico allevia la sintomatologia);
- Palpitazioni;
- Disturbi gastrointestinali;
- Alte dosi possono causare: disordini epatici, ridotta tolleranza al glucosio, peggioramento della gotta (inibizione escrezione tubulare di acido urico). Questi effetti possono scomparire aggiustando la dose;
- È significativo il potenziale delle interazioni farmacologiche.

7.3.5 Inibitori di NPC1L1

L'ezetimibe è un inibitore del riassorbimento del colesterolo: inibisce NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1), trasportatore degli steroli nelle cellule epiteliali intestinali ed epatiche, responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli. Gli effetti sono:

- Riduzione della produzione delle VLDL;
- Iperespressione dei recettori per LDL (per riduzione dei livelli plasmatici) con conseguente aumentato assorbimento del colesterolo nelle cellule.

Non previene l'assorbimento di altri grassi o di vitamine liposolubili. La riduzione del colesterolo proveniente dall'intestino induce nuova sintesi da parte del fegato, come effetto compensatorio che controbilancia la riduzione di LDL: questo spiega la riduzione meno marcata del profilo lipidico e la necessità di associare questo farmaco con le statine.

Presenta:

- Somministrazione orale, assorbimento rapido ma non totale;
- Glucurono-coniugazione nell'intestino: questa forma è farmacologicamente attiva e viene assorbita dall'intestino generando un circolo entero-epatico (potenziamento);
- Escrezione fecale e renale;
- Lunga emivita (22h).

Effetti collaterali e interazioni:

- Elevato profilo di sicurezza per la elevata selettività (ideale da associare ad altri ipolipemizzanti);
- Dolore addominale;
- Potrebbero essere presenti interazioni con altri farmaci che agiscono a livello del lume intestinale.

Diversi studi hanno dimostrato che, in associazione alle statine, ezetimibe riduce il rischio cardiovascolare.

7.3.6 Inibitori di PCSK9

La PCSK9 regola la degradazione del recettore LDL e può essere un target per modulare l'espressione di questo recettore e conseguentemente dei livelli di LDL. È una proteasi epatica che attacca e internalizza l'LDL-R nei lisosomi promuovendo la loro distruzione. Mutazioni attivanti la PCSK9 sono associate a ipercolesterolemia familiare, al contrario mutazioni con perdita di funzione favoriscono livelli più bassi di LDL. Vi è infatti una nuova terapia basata sull'utilizzo di anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9: Arilcumab e Evolocumab (somministrazione sottocutanea ogni due settimane). L'aggiunta al trattamento di questi due anticorpi ha comportato una riduzione media dei livelli di LDL di circa il 60%.

Gli effetti collaterali sono:

- A livello neuro-cognitivo (amnesia, compromissione della memoria, stato confusionale);
- A livello del sito di somministrazione (mialgia);
- Effetti oftalmologici.

7.3.7 Inclisiran

Farmaco di nuova generazione, interferisce sul sistema dei siRNA. L'effetto finale sarà quello di ridurre la traduzione dell'mRNA della PCSK9, aumentando così la quota di LDL-R espressi dagli epatociti con conseguente riduzione di LDL in circolo per aumentata internalizzazione.

È un siRNA a doppio filamento coniugato con carboidrato (GALNAc triantennario). Ha 3 modificazioni chimiche che riducono la sua degradazione (quindi aumentano l'emivita e permettono che sia usato come farmaco):

- È fluorato e metilato per aumentare stabilità;
- I legami fosfodiesterici sono modificati con fosfotioati per proteggere da degradazione da parte di esonucleasi epatiche;
- Il GALNAc triantennario lega selettivamente il recettore ASGPR epatospecifico (questo garantisce azione selettiva sull'epatocita).

Dopo che GALNAc lega ASGPR, Inclisiran viene inglobato in un endosoma da cui poi esce solo siRNA PCSK9-specifico che lega l'mRNA di PCSK9 promuovendone il taglio tramite azione di RISC.

- Appare in plasma entro 30minuti circa;
- Emivita di circa 7,5h;
- Picco di concentrazione plasmatica raggiunto a circa 4h e rimane stabile per circa 12h ed entro 24h la concentrazione è molto diminuita;
- Clearance epatica e renale (renale soprattutto ma viene ben eliminato anche se la funzione renale è ridotta) fino a scomparire entro 24-48h;
- Non sono stati riscontrati effetti sulle varie isoforme di CYP450 quindi non dovrebbe avere interazioni farmacologiche.

La terapia è riservata solo ad un sottogruppo di pazienti come quelli con dislipidemia refrattaria non controllati da altre terapie (come statina con ezetimibe).

7.3.8 Evinacumab

Questo anticorpo (completamente umano come i precedenti) è un inibitore dell'angiopoetina-like 3, proteina che inibisce le LPL periferiche e stimola la formazione delle VLDL. L'evinacumab, quindi, aumenta l'azione delle LPL nei confronti delle VLDL e riduce la sintesi di quest'ultime. Consente quindi la riduzione delle LDL indipendentemente dai livelli dei loro recettori, in quanto ne riduce la produzione. È utilizzato infatti in alcune forme di ipercolesterolemia familiare (deficit del recettore delle LDL) e nei pazienti con ipercolesterolemia refrattaria, dove il colesterolo LDL rimane alto nonostante la terapia con massima dose di statine ed ezetimibe.

È ancora stato studiato in trial clinici di fase 2 dove i pazienti avevano valori di LDL sopra 70 o sopra 100 mg/dl nonostante la terapia con statine, inibitori di PCSK9 ed ezetimibe. In questi studi (dove l'evinacumab è associato proprio a questi farmaci) si assiste ad una netta riduzione dei livelli dei trigliceridi, di ApoB (marker delle lipoproteine aterogene) e di lp(a).

Gli effetti collaterali avversi con incidenza di più del 10 % sono in genere vaghi e poco importanti.

7.3.9 Acido bempedoico

Profarmaco che viene attivato solo nel fegato, dove viene acilato da parte dell'acilCoA-sintetasi. Qui diventa acilCoA (come se fosse un acido grasso) e, sotto questa forma, riesce a bloccare l'ATP-citrato liasi, un enzima che catalizza una delle reazioni necessarie alla sintesi del colesterolo (mutazioni di questo enzima si associano a riduzione dei livelli di LDL e del rischio cardiovascolare), a monte dell'HMGCoA reduttasi (inibito dalle statine). L'effetto finale sarà analogo a quello delle statine: riducendo la sintesi di colesterolo endogeno, la cellula produce più LDL-R, così fa che più LDL-R ricircolino in superficie con aumento della capostazione delle LDL e riduzione dei loro livelli plasmatici.

Questo profarmaco non può essere attivato in altre cellule, incluso il muscolo scheletrico, e quindi non ha nessuna interferenza nella sintesi di tutti quei composti intermedi (non

solo del colesterolo, ma anche mevalonato, squalene, ecc...) che vengono talvolta associati ai dolori muscolari da statine, il tutto per aumentare l'aderenza alla terapia.

Anche l'acido bempedoico è meno efficace delle statine più potenti, e la sua efficacia aumenta se associato con queste. Se assunto da solo può portare ad una riduzione del 23% dei livelli di colesterolo, che diventa del 27% se associato ad inibitori di PCSK9, del 36% se associato ad ezetimibe e del 61% se associato alle statine.

L'unico effetto collaterale è l'incremento dei livelli di acido urico, con aumentato rischio di gotta. Questo è legato all'inibizione da parte del farmaco di un trasportatore tubulare degli acidi organici, che partecipa all'escrezione dell'acido urico, ma è un effetto del tutto reversibile. Stesso meccanismo è alla base dell'aumento della creatinina che si può manifestare: è legato non ad una riduzione della funzione renale, ma ad una ridotta escrezione tubulare.

8 Statine

Sono le molecole di prima linea per il trattamento delle dislipidemie, le più efficaci nel ridurre il colesterolo aterogeno. Sono tra i farmaci più prescritti al mondo, negli USA il 25-30% dei soggetti over-75 assume statine.

La prima statina studiata sull'uomo, di origine fungina, è la compactina (ora mevastatina) nel 1984. Abbiamo poi la lovastatina (analogo della mevastatina, con aggiunta di un gruppo metile), introdotta negli ultimi anni nei paesi europei, poco utilizzata anche per la bassa potenza farmacologica. Abbiamo poi i derivati chimicamente modificati della lovastatina: simvastatina, pravastatina. I composti di sintesi sono: fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina (le ultime tre sono le più potenti). Queste varie molecole sono caratterizzate da differenze in biodisponibilità, lipo/idrofilicità, metabolismo mediato dal citocromo P-450 e meccanismi di trasporto cellulare. Si riflettono inoltre nella loro potenza relativa (riduzione del colesterolo LDL in mg / dose mg) e negli effetti collaterali [57].

La scelta iniziale tra le diverse molecole dipende quindi dal grado di diminuzione della colesterolemia che si vuole raggiungere.

8.1 Farmacodinamica

Grazie all'analogia strutturale che hanno con il colesterolo, le statine sono inibitori competitivi dell'HMGCoA-reduttasi [58], enzima che catalizza la reazione limitante (che cioè determina la velocità del processo) della via di sintesi del colesterolo endogeno: la conversione dell'HMGCoA in mevalonato.

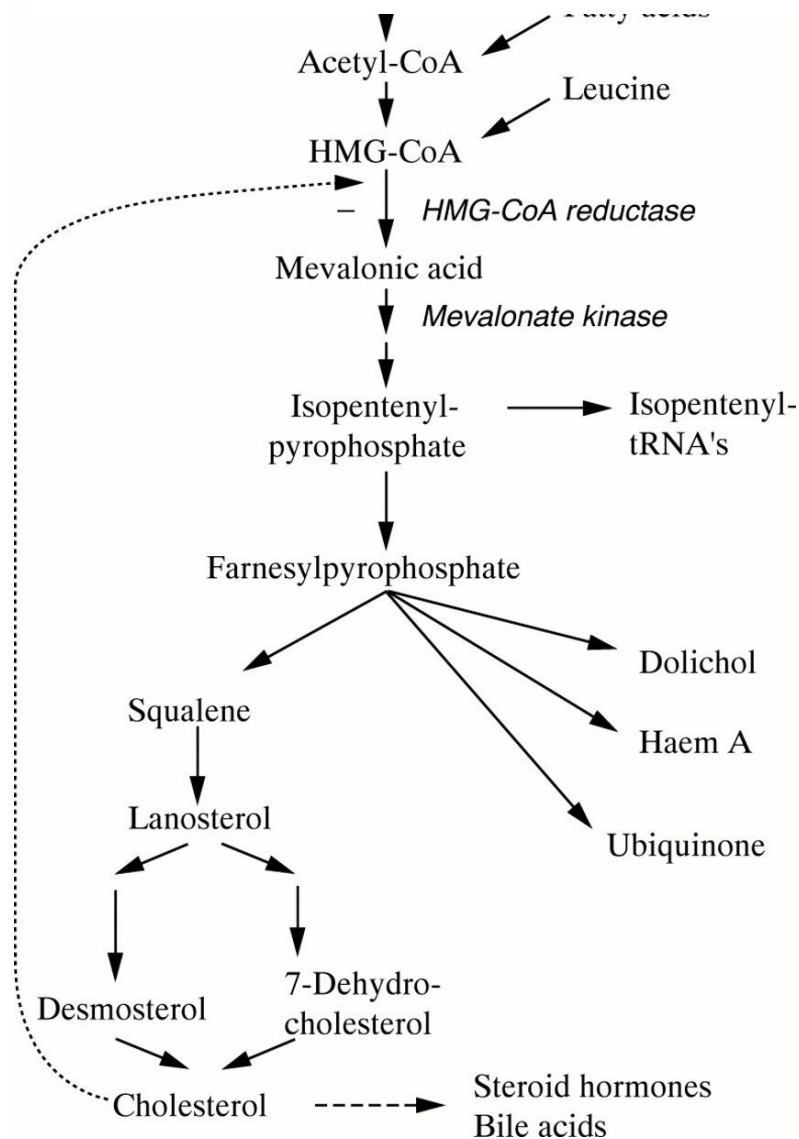
L'HMGCoA-reduttasi ha due domini: un dominio idrofilo citologico C-terminale ed uno idrofobo N-terminale che è quello sensibile agli steroli.

L'attività di questo enzima:

- È inibita dai prodotti finali come il colesterolo e il mevalonato;
- Dipende dal profilo energetico della cellula: in caso di aumento dell'ATP, aumenta la sua fosforilazione, con riduzione dell'attività catalitica.

Anche l'espressione dell'enzima è regolata, in primis dai livelli di colesterolo, che ne inibiscono la biosintesi.

Figura 5. Via biosintetica del colesterolo



Le statine agiscono con due meccanismi: uno legato alla loro azione specifica sull'enzima HMGCoA-reduttasi, e uno pleiotropico, più ampio. Entrambi contribuiscono alla riduzione del rischio cardiovascolare del paziente [59].

Azione specifica sul metabolismo lipidico:

- Riduzione della sintesi di colesterolo endogeno (sono i composti più efficaci per ridurre la sintesi di colesterolo endogeno);
- Riduzione dei livelli intracellulari di colesterolo;
- Sintesi compensatoria dei recettori delle LDL, con riduzione dei livelli di LDL plasmatiche;

- Riduzione dei livelli di trigliceridi e VLDL, aumento dei livelli di HDL;

L'azione pleiotropica, ancora non del tutto chiarita, comprende:

- Miglioramento della funzione endoteliale grazie alla stabilizzazione dell'mRNA della NOS endoteliale [60];
- Effetti anti-infiammatori, come dimostrato dalla riduzione della hsPCR [61];
- Effetti anti-aggreganti mediante riduzione del fibrinogeno plasmatico, del fattore tissutale e della trombina, e aumento della fibrinolisi [62];
- Stabilizzazione della placca, grazie alla riduzione dell'ossidazione delle LDL [63];
- Inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete arteriosa [64];
- Riduzione dell'espressione dei recettori per l'angiotensina II.

8.2 Farmacocinetica

Le statine sono farmaci anfifilici. Hanno bisogno di entrare nelle cellule, o direttamente attraverso interazioni di membrana nel caso di agenti lipofili (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina) o tramite proteine di trasporto nel caso di agenti idrofili come pravastatina.

La rosuvastatina ha un comportamento intermedio. Presentano:

- Somministrazione orale (preferibilmente serale), con assorbimento intestinale variabile, che va dal 30% all'85%;
- Biodisponibilità bassa (5-20%);
- Forte metabolismo di primo passaggio epatico, eccezion fatta per pravastatina e rosuvastatina;
- Forte legame alle proteine plasmatiche (95%, meno per la pravastatina);
- Escrezione prevalentemente biliare, mediante il sistema delle ABC-B (ATP binding-cassette B);
- Emivita variabile, in base alla statina utilizzata:
 - o Atorvastatina: 14h;
 - o Fluvastatina: 1-2h;
 - o Lovastatina: 2h;
 - o Pravastatina: 1-2h;
 - o Simvastatina: 1-2h;
 - o Rosuvastatina: 19h, è la più potente, con dosaggio massimo di 40mg.

8.3 Statine nella prevenzione primaria e secondaria

Attualmente, il ruolo delle statine nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari è ben consolidato. Di seguito i principali studi che dimostrano l'efficacia dell'uso delle statine in prevenzione primaria e secondaria e che le rendono farmaci fondamentali nella riduzione del rischio cardiovascolare.

8.3.1 Studio Afcaps/textcaps [65]

È stato il primo studio di prevenzione primaria a dimostrare che pazienti con livelli medi di colesterolo LDL-C ma con alti livelli di hs-PCR possono trarre benefici significativi dal trattamento a lungo termine. Questo studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto su 6.605 uomini e donne generalmente sani di mezza età e anziani. La lovastatina da 20 a 40 mg/die ha ridotto il rischio di un primo evento coronarico acuto maggiore del 37%. Il trattamento è stato ben tollerato e ha ridotto il rischio di primi eventi coronarici acuti senza aumentare il rischio di mortalità non cardiovascolare o di cancro.

8.3.2 Studio Jupiter [66]

Valuta l'efficacia della Rosuvastatina nella prevenzione cardiovascolare primaria in persone apparentemente sane con livelli trascurabilmente elevati di hsPCR (proteina C reattiva ad alta sensibilità). Questo trial controllato randomizzato condotto in doppio cieco con 20 mg di rosuvastatina in prevenzione primaria è stato condotto su 17802 pazienti normocolesterolemici di entrambi i sessi in cui il rischio aumentato è definito dalla presenza di hsPCR >2 mg/l. Infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione arteriosa, ospedalizzazione per angina instabile e decessi per cause cardiovascolari hanno rappresentato l'endpoint primario combinato. La rosuvastatina ha ridotto la colesterolemia LDL del 50% e la hsPCR del 37%. Lo studio è stato interrotto dopo un follow-up mediano di 1,9 anni per riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori compresi nell'endpoint combinato nel gruppo randomizzato a rosuvastatina; è stato cioè interrotto anticipatamente per eccesso di beneficio. Nel complesso i risultati indicano anche un'aderenza molto buona.

8.3.3 Studio Prosper [67]

È stato il primo studio eseguito esclusivamente su un campione geriatrico, consentendo di ampliare le conoscenze sulle statine anche a questa popolazione.

L'obiettivo di questo studio controllato e randomizzato è stato quello di testare i benefici del trattamento con pravastatina in una coorte di anziani tra i 70 e gli 82 anni di entrambi i sessi. L'endpoint primario era un composito di morte coronarica, infarto miocardico non fatale e ictus fatale o non fatale.

La pravastatina ha abbassato le concentrazioni di colesterolo LDL del 34% e ha ridotto l'incidenza dell'endpoint primario a 408 eventi rispetto a 473 con il placebo. Anche il rischio di morte per malattia coronarica e di infarto miocardico non fatale è risultato ridotto. Il rischio di ictus non è stato influenzato, ma l'hazard ratio per l'attacco ischemico transitorio è stato 0,75.

I risultati dei benefici della terapia con statine nella popolazione geriatrica, sono stati confermati in uno studio italiano del 2018 condotto su un campione con età media di 88 anni, che ha dimostrato una minore mortalità intraospedaliera nei pazienti in terapia con statine e inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone [68].

8.3.4 Studio HPS [69]

In questo studio 20.536 adulti del Regno Unito di età compresa tra 40 e 80 anni, con malattia coronarica, altra malattia arteriosa occlusiva o diabete sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 40 mg di simvastatina al giorno o placebo. Gli esiti primari erano la mortalità e gli eventi vascolari maggiori, fatali o non fatali.

La mortalità per tutte le cause è stata ridotta del 34% a causa anche di una riduzione del 18% del tasso di mortalità coronarica, una riduzione marginalmente significativa di altre morti vascolari e una riduzione non significativa delle morti non vascolari. Per la prima occorrenza di un qualsiasi evento vascolare maggiore, si è verificata una riduzione definita del 24% nel tasso di eventi. Durante il primo anno la riduzione degli eventi vascolari maggiori non è stata significativa, ma successivamente è stata molto significativa durante ciascun anno.

L'aggiunta di simvastatina ai trattamenti esistenti, quindi, produce in modo sicuro ulteriori benefici sostanziali per un'ampia gamma di pazienti ad alto rischio, indipendentemente dalle loro concentrazioni iniziali di colesterolo. L'associazione tra aderenza alla terapia e riduzione della mortalità è più forte in chi ha più di 75 anni.

8.3.5 Statine e sindrome coronarica acuta

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS), l'American College of Cardiology/American Heart Association da una raccomandazione di classe IA per la terapia con statine, che dovrebbe essere iniziata tempestivamente in tutti i pazienti indipendentemente dal colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) al basale [70].

8.3.6 Statine e scompenso cardiaco

Una meta-analisi di Lipinski et al., includeva oltre 10.000 pazienti con scompenso cardiaco arruolati in studi randomizzati sul trattamento con statine, con un follow-up medio che si estendeva a quattro anni. La terapia con statine è stata associata ad una riduzione dell'ospedalizzazione, e ad un aumento della frazione di eiezione [71].

8.3.7 Statine e stenosi aortica

Diversi studi retrospettivi hanno suggerito che, attraverso i loro effetti antinfiammatori e il miglioramento della funzione endoteliale, le statine potrebbero aiutare a rallentare o arrestare il processo di degenerazione sclero-calcifica della valvola aortica, principale causa di stenosi valvolare aortica nella popolazione geriatrica [72].

8.3.8 Statine e malattia arteriosa periferica

Oltre ai loro effetti benefici sulla composizione lipidica, una meta-analisi di studi randomizzati ha rivelato un aumento del 34% della funzione endoteliale periferica conferita dall'uso delle statine, valutato mediante dilatazione flusso-mediata e pletismografia [73].

8.3.9 Statine ed eventi cerebrovascolari

L'uso delle statine nella prevenzione primaria e secondaria di eventi cerebrovascolari è fortemente raccomandato dall'American Heart Association [74].

8.3.10 Statine e aritmie

L'evidenza suggerisce che le statine possono possedere proprietà antiaritmiche a causa degli effetti mediati dal loro impatto sulla funzione endoteliale e sulla stabilità elettrica del miocardio [75]. Modelli in vitro e in vivo hanno dimostrato la capacità delle statine di desensibilizzare il miocardio alla stimolazione beta-adrenergica, di abbreviare il tempo di conduzione intra-atriale e di aumentare il periodo refrattario effettivo atriale, attenuando così il carico di FA [76]

8.3.11 Statine ed ipertensione arteriosa

È stato dimostrato che le statine attenuano l'espressione dei recettori dell'angiotensina II di tipo 1, che sono potenti vasopressori attraverso i loro effetti sulla produzione di aldosterone. Inoltre, studi in vitro hanno associato l'uso delle statine ad un aumento della sensibilità dei barocettori e ad una maggiore attività del sistema parasimpatico, con conseguente riduzione della pressione arteriosa [77].

Uno studio osservazione retrospettivo del 2020, inoltre, ha evidenziato come la terapia con statine sia associata ad un migliore controllo ambulatoriale della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi essenziali [78].

8.4 Effetti collaterali delle statine

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le reazioni avverse ai farmaci sono tutti gli effetti nocivi, non voluti e indesiderati di un farmaco, che si verificano a dosi utilizzate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia. Non sono legati, quindi, a sovradosaggio, abuso, o utilizzo non conforme del farmaco, ma dovuti all'utilizzo proprio del farmaco.

I principali effetti collaterali riportati durante la terapia con statine sono:

- Neuropatia (vertigini e cefalea);

- Disturbi gastrointestinali;
- Innalzamento delle transaminasi, dove per avere un buon valore predittivo, è richiesto un incremento di almeno tre volte rispetto ai valori di riferimento [79] e questo si verifica in meno dell'1% dei casi [80];
- Teratogenicità: inibiscono il metabolismo lipidico essenziale per lo sviluppo del feto, per questo sono assolutamente controindicate in gravidanza;
- Cataratta;
- Nel 2012 la FDA ha riportato un aumento della glicemia e dei livelli di emoglobina glicata in soggetti utilizzatori di statine. Per rosuvastatina, atorvastatina e simvastatina è stato dimostrato un aumento del rischio di insorgenza del DM (10-20%); per esempio si è vista un'inibizione del rilascio Ca-dipendente di insulina dal pancreas e una ridotta espressione di GLUT2 e GLUT4. Per questo è opportuno che i medici prescrittori rivalutino il rapporto beneficio/rischio di questi farmaci al momento della prescrizione.
- Possibili effetti a livello muscolare, che sono oggetto di questo studio.

9 Statine, miotossicità e intolleranza

Frequente è l'associazione che viene fatta nella pratica clinica tra l'uso di statine e la miotossicità, intesa dalla National Lipid Association come mialgia, miopatia, miosite e mionecrosi (rabdomiolisi). I sintomi muscolari sembrano essere la causa principale che spinge i pazienti ad abbandonare l'uso delle statine [80]. L'insieme di questi sintomi può essere espresso con l'acronimo SAMS (Statin-Associated Muscular Symptoms).

Il numero di casi di disturbi muscolari varia tra gli studi principalmente a causa delle definizioni contraddittorie di miopatia e miotossicità [81].

9.1 Intolleranza alle statine

A causa di questi effetti avversi, i pazienti frequentemente sospendono le statine senza consultare il medico. Questa brusca interruzione delle statine è definita "intolleranza alle statine", e nella maggior parte dei casi è dovuta alla presenza di sintomi muscolari riferiti dai pazienti o all'incremento delle transaminasi [82].

L'intolleranza alle statine può essere più precisamente definita come qualsiasi evento avverso considerato inaccettabile dal paziente (quindi sintomi lievi non sono da considerarsi intolleranza) e/o anomalie di laboratorio, entrambi attribuiti al trattamento con statine e che hanno portato alla loro interruzione [83]. Evento che, secondo la National Lipid Association, si deve verificare con almeno due statine differenti. Per essere definita tale, questi sintomi devono manifestarsi dopo l'inizio della terapia, migliorare con la sospensione della statina e ripresentarsi quando la statina viene reintrodotta (re-challenge) [84], il tutto per evitare l'interruzione prematura e non giustificata del trattamento nei pazienti ad alto rischio [84]. Devono essere inoltre escluse condizioni note e manifestazioni simili [85].

Tra i pazienti che presentano intolleranza alle statine, esiste una grande variabilità riguardo al numero e alle dosi di statine che non sono in grado di tollerare, proponiamo quindi due gradi di intolleranza alle statine da prendere in considerazione [85]:

- Intolleranza completa alle statine: l'incapacità di tollerare un minimo di tre statine alle dosi iniziali giornaliere più basse abituali;

- Intolleranza parziale alle statine: incapacità di tollerare la terapia con statine nella forma e nei dosaggi richiesti per raggiungere gli obiettivi terapeutici (comprese le dosi più elevate di statine potenti, se necessario).

Nella pratica clinica, l'intolleranza alle statine rappresenta un grande ostacolo per un trattamento efficace nei pazienti affetti da malattie cardiovascolari, portando alla sospensione delle statine nel 28,9% dei pazienti entro il primo anno dall'inizio della terapia [86]. Nella maggior parte dei casi, le decisioni relative all'intolleranza alle statine sono decisioni del paziente, sono cioè dovute alla comparsa di sintomi considerati inaccettabili dai pazienti, piuttosto che ad anomalie oggettive di laboratorio [85].

9.1.1 Ipotesi eziologiche

L'esatta fisiopatologia della miopatia da statine non è completamente nota. Molteplici meccanismi fisiopatologici possono contribuire alla presunta miotossicità delle statine [81].

L'ipotesi più accreditata, secondo lo studio di Abt e Jacobson [87] è quella della disfunzione mitocondriale, dovuta all'inibizione della produzione di ubiquinone o coenzima Q10.

Altre ipotesi sono rappresentate dalla riduzione dei livelli di colesterolo a livello del sarcolemma, dalla riduzione degli isoprenoidi, dall'attivazione di processi autoimmuni e dall'alterazione dell'omeostasi del calcio.

9.1.2 Fattori di rischio

Esistono molteplici fattori di rischio per i sintomi muscolari durante la terapia con statine ad alto dosaggio, che sono sia correlati al paziente, come l'età, la genetica e le comorbilità, che correlati al farmaco, come il metabolismo delle statine attraverso il sistema CYP, le interazioni farmaco-farmaco e il trasporto delle statine.

Secondo lo studio PRIMO [88], i principali fattori di rischio sono una storia personale o familiare di sintomi muscolari, crampi, aumento delle CPK e ipotiroidismo.

Secondo lo studio PROSISA [89] le donne e i soggetti fisicamente attivi hanno maggior rischio di sviluppare sintomi muscolari durante la terapia con statine, mentre l'età maggiore di 65 anni, la presenza di diabete mellito di tipo II, l'uso concomitante di

farmaci ipolipemizzanti diversi dalle statine, l'uso di statine ad alta intensità, e l'uso di farmaci potenzialmente interagenti sono associati a una minore rischio di sintomi muscolari durante la terapia con statine.

9.1.3 Statine e mialgia

Nella mialgia i pazienti descrivono una sensazione di dolore o crampo ai muscoli, è la forma più comune di SAMS. La mialgia associata alle statine è solitamente simmetrica e colpisce grandi gruppi muscolari come spalla e cintura pelvica, braccia e gambe. Altri disturbi sono i crampi, la pesantezza durante l'esercizio, la debolezza muscolare e la dolorabilità. Spesso i pazienti riferiscono debolezza muscolare, più frequentemente prossimale, o dolore da lieve a moderato che si manifesta senza un aumento sostanziale dei livelli di CPK [90].

Secondo lo studio italiano PROSISA [89], studio osservazionale condotto su una coorte di 16717 pazienti dislipidemici in terapia con statine, la prevalenza di sintomi muscolari riportati durante la terapia con statine è del 9,6%, mentre in quello francese PRIMO [88] i pazienti che hanno riferito sintomi muscolari sono stati il 10,5%, con un tempo mediano di inizio della sintomatologia di circa un mese.

9.1.4 Statine e miopatia

La miopatia è definita come debolezza muscolare non attribuita al dolore e non è necessariamente associata ad un aumento dei livelli di CPK.

9.1.5 Statine e miosite

La miosite descrive l'infiammazione muscolare associata a dolore e dolorabilità alla palpazione e mionecrosi con aumento dei livelli di CPK.

9.1.6 Statine e rabdomiolisi

La rabdomiolisi sarebbe l'effetto avverso più grave, perché provocherebbe insufficienza renale acuta, coagulazione intravascolare disseminata e morte. Essa è caratterizzata dal

rilascio di elementi intracellulari (mioglobina, elettroliti, CPK...) dopo la distruzione del muscolo scheletrico.

Si manifesta con la classica triade: dolore muscolare, debolezza e urine scure. I muscoli più frequentemente interessati sono quelli prossimali degli arti inferiori e quelli della zona lombare. Altre caratteristiche sono la mioglobinuria, l'aumento della creatinina sierica (insufficienza renale) e delle CPK di almeno 40 volte rispetto ai limiti superiori.

Secondo Guyton [91], il rischio di mortalità dovuto alla rhabdmiolisi (stimato pari a 0,3 per 100.000 anni-persona) è controbilanciato dalla riduzione della mortalità per tutte le cause osservata negli studi sulle statine (360/100.000 anni-persona).

9.1.7 Statine e CPK

Gli studi clinici comunemente definiscono la tossicità indotta dalle statine come mialgia o debolezza muscolare con livelli di CPK superiori a 10 volte rispetto ai valori di riferimento [92].

Secondo lo studio di Raju et al [80], i pazienti con livelli di CPK maggiori di 10 volte il limite superiore, molto probabilmente soffrono di miopatia e presentano una colorazione marrone delle urine, che funge da indicatore dell'aumento complessivo della mioglobina nel sangue.

Secondo lo studio di Mancini et al [79], infatti, sia l'aumento dei livelli di CPK, definito come incremento maggiore di 10 volte il limite superiore della norma, sia quello delle transaminasi epatiche, identificato come incremento di almeno 3 volte il limite superiore della norma, sono stati segnalati come buoni predittori di effetti avversi gravi delle statine. Nella meta-analisi di 16 studi comprendenti 41.457 pazienti di Kashani et al [93], l'aumento della CK non era significativamente più alto nei pazienti trattati con statine rispetto a quelli che non le assumevano.

In uno studio che ha coinvolto atleti maratoneti [94], i livelli di CPK misurati 24 ore dopo la gara e aggiustati per i cambiamenti plasmatici, erano significativamente più alti negli utilizzatori di statine rispetto ai non utilizzatori di statine, soprattutto tra gli atleti più anziani.

9.2 Statine ed effetto nocebo

Vari studi hanno dimostrato come spesso i sintomi muscolari riferiti dai pazienti in terapia con statina siano legati ad un effetto nocebo, che si riferisce all'induzione o al peggioramento dei sintomi indotti da terapie fittizie o attive.

In questo contesto, Kashani et al [95], in una revisione sistematica di 35 studi con 74102 pazienti, hanno osservato che la terapia con statine è associata ad un lieve incremento del rischio di ipertransaminasemia, ma non di mialgie, iperCPKemia, rabdomiolisi o sospensione della terapia rispetto al placebo.

In una revisione sistematica di 26 studi clinici [96], il 12,7% dei soggetti trattati con statine e il 12,4% con placebo riferiva disturbi muscolari.

Un altro studio che ha dimostrato questo effetto, è lo studio GAUSS-3 [97], che ha evidenziato come i sintomi muscolari fossero presenti anche nei pazienti randomizzati per evolocumab ed ezetimibe, oltre che atorvastatina.

Lo studio ASCOTT-LLA [98] ha addirittura evidenziato l'assenza di differenze di sintomi muscolari riportati tra i pazienti in terapia con atorvastatina 10mg e placebo in cieco, differenze che invece sono comparse con aumento dei sintomi riferiti da parte dei pazienti che erano a conoscenza dell'assunzione della statina, elemento che rafforza ulteriormente l'ipotesi della presenza di un effetto nocebo.

9.3 Il rapporto rischio/beneficio

La Statin Safety Assessment Conference of the National Lipid Association (NLA) ha cercato di confrontare tra loro i possibili rischi relativi agli effetti collaterali dovuti all'assunzione di statine e i benefici legato al loro consumo [99].

Il rischio di mortalità dovuto alla rabdomiolisi fatale è di circa 0,3 per 100.000 anni-persona, mentre i rischi di rabdomiolisi non fatale e di presunta neuropatia periferica attribuibile alle statine sono rispettivamente di circa 3 e 12 eventi per 100.000 anni-persona [91]. Le segnalazioni di insufficienza epatica acuta e di malattia renale acuta o cronica forniscono stime di frequenza più basse che, anche se corrette per sottostima, sono approssimativamente uguali ai tassi di fondo di queste condizioni nella popolazione generale, fornendo scarso supporto all'eziologia attribuibile alle statine. Al contrario, il

beneficio dell'uso delle statine è quello di evitare diverse centinaia di decessi e diverse centinaia di casi di infarto cardiaco e cerebrale ogni 100.000 anni-persona in pazienti ad alto rischio adeguatamente trattati.

Da questi semplici dati è piuttosto chiaro che i vantaggi apportati dalla somministrazione di questi farmaci sia maggiore rispetto ai rischi dovuti a degli ipotetici effetti collaterali a livello muscolare.

9.4 Gestione dell'intolleranza alle statine

Il primo passo nella strategia di gestione dell'intolleranza alle statine è quello di escludere fattori estranei che potrebbero aumentare il rischio di miopatia/rabdomiolisi o aumentare le transaminasi epatiche.

Attualmente, tra i trattamenti proposti per la gestione della miopatia indotta da statine troviamo: la loro sospensione, la riduzione della posologia e l'associazione ad altri farmaci anti-dislipidemici, come ezetimibe e/o colesevelam [100].

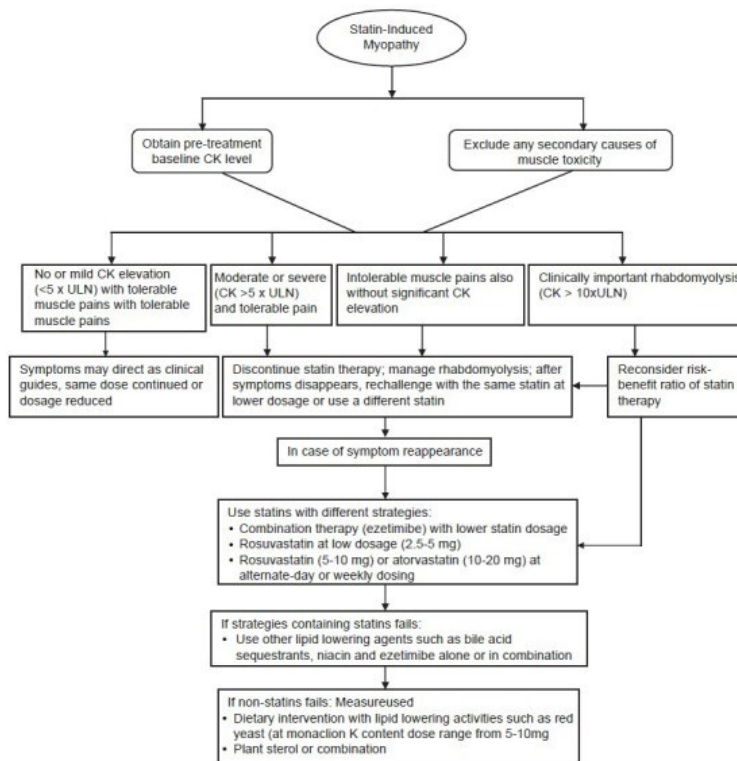
Il cambiamento del principio attivo, anche detto "switching therapy", è una strategia efficace solo in alcuni pazienti poiché i criteri per selezionare le nuove statine non sono chiaramente delineati. Le strategie proposte sono quelle di [101] [102]:

- Passare da una statina con lipofilia lieve ad una altamente lipofila;
- Passare da una molecola metabolizzata dal citocromo-P450 a una non metabolizzata dal citocromo;
- Passare ad un dosaggio inferiore di una statina più potente.

Altre strategie utilizzate per gestire l'intolleranza alle statine sono la somministrazione a giorni alterni di statine a più lunga emivita come l'atorvastatina [103] o la rosuvastatina [104] (portando però ad una riduzione sub-ottimale del colesterolo LDL) e i nutraceutici ipolipemizzanti [80].

The National Lipid Association Statin Safety Task Force ha prescritto delle linee guida per la gestione dell'intolleranza alle statine, indicate in figura 6.

Figura 6. Linee Guida della NLASSTF per la gestione dell'intolleranza alle statine



9.4.1 Terapia Farmacologica

Non ci sono prove che gli integratori di vitamina D possano prevenire o ridurre i sintomi muscolari [92], pertanto non sono indicati per il trattamento della SAMS.

Vari studi hanno riportato un miglioramento significativo degli effetti avversi indotti dalle statine, quali miopatia, mialgia, neuropatia periferica, affaticamento, dispnea e perdita di memoria, se il coenzima Q10 veniva somministrato in co-terapia con le statine [105] [106].

Attualmente, però, non vi è consenso sull'uso di una farmacoterapia specifica per la miopatia indotta da statine.

PARTE SPERIMENTALE

1 Scopo dello studio

In considerazione della rilevanza clinica che le terapie ipolipemizzanti, ed in particolare le statine, ricoprono nella profilassi primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari aterosclerotiche, è di fondamentale importanza il mantenimento di una ottimale aderenza nei confronti di tali presidi farmacologici.

La riferita sintomatologia di discomfort muscolare è la prima causa di intolleranza alle statine e frequentemente rischia di portare alla completa interruzione della terapia, con conseguenze estremamente negative, ampiamente descritte specie nei pazienti in profilassi secondaria dopo eventi cardiovascolari maggiori come sindrome coronarica acuta e ictus [82]. È dimostrato che le manifestazioni cliniche muscolari riferite dai pazienti in terapia con statina siano fortemente soggettive e aspecifiche, spesso frutto del cosiddetto effetto nocebo, come dimostrato dallo studio ASCOTT-LLA [98].

Tuttavia, seppur raramente, in corso di terapia statinica sono stati descritti anche severi episodi di vera e propria rhabdmiolisi, un diffuso danno muscolare con relativo incremento nel plasma delle concentrazioni degli enzimi di miocitonecrosi maggiore di 10 volte i valori massimi di riferimento con secondaria severa disfunzione renale [79]. Pertanto risulta di primaria importanza, dopo aver escluso altre cause di sintomatologia muscolare, valutare l'associazione tra sintomi riferiti dal paziente ed effettivo danno muscolare tramite il dosaggio delle CPK [85].

Nei pazienti anziani ricoverati per condizioni acute, spesso comorbidi ed in corso di polifarmacoterapia (definita come assunzione di almeno 5 farmaci al giorno), i valori di CPK possono aumentare per cause indipendenti all'impiego di statine, rendendo ancora più aspecifico questo dosaggio enzimatico e difficile la decisione in merito alla prosecuzione, rimodulazione o sospensione della terapia con statina.

Lo scopo dello studio, di natura osservazionale e retrospettiva, è stato quello di valutare, in una popolazione di grandi anziani (età > 80 anni) e al tempo 0 (t0), ovvero all'inizio del ricovero per fatti acuti, la presenza di differenze in termini di concentrazioni plasmatiche di CPK tra pazienti in terapia cronica con statina e pazienti in terapia senza

statina. Secondariamente si è voluto verificare l'esistenza di difformità tra i due gruppi in grado di contestualizzare ulteriormente i risultati ottenuti.

2 Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo avente per oggetto la popolazione geriatrica afferente al reparto di Clinica Medica e Geriatrica dell'IRCCS-INRCA di Ancona in regime di ricovero per acuzie, nel periodo compreso tra agosto 2014 e gennaio 2022.

Di tutti i soggetti, sono stati inclusi nello studio solo coloro che rispettavano i seguenti criteri:

- Dosaggio delle CPK all'esame ematochimico di ingresso eseguito dal reparto di Clinica Medica e Geriatrica;
- Anamnesi farmacologica pre-ricovero completa;
- Età maggiore di 80 anni.

Sono stati analizzati i seguenti parametri:

- Anagrafica: età, sesso;
- Comorbidità: IMA/cardiopatia ischemica cronica, fibrillazione atriale, vasculopatia periferica, ictus/TIA, BPCO, malattia renale cronica, anemia, deficit cognitivo, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, fumo (pregresso o attivo);
- Anamnesi farmacologica: beta-bloccanti, ACEi, sartani, diuretici, MRA, statine, terapia inalatoria, steroidi orali, anticoagulanti orali, insulina, ipoglicemizzanti orali, farmaci neuropsichiatrici, inibitori di pompa protonica, polifarmaco-terapia (5 o più farmaci);
- Esami ematochimici: emoglobina, creatinina e funzionalità renale, emoglobina glicata, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi, albumina, acido urico, LDH, Nt-proBNP, PCR, CPK.

3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software "Statistical Package for Social Science" versione 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Un p-value inferiore a 0,05 è stato definito statisticamente significativo.

Le variabili continue sono state controllate per verificarne la normalità ed espresse come "Media \pm Deviazione Standard (DS)" in caso di distribuzione normale, come "Mediana e Range Inter Quartile (RIQ)" se non normalmente distribuite. Le variabili categoriche sono state espresse sia come numero assoluto che come percentuale.

È stato utilizzato il T-test di Student per valutare le differenze tra le variabili continue con distribuzione normale, il test di Mann-Whitney per quelle tra variabili continue con distribuzione non normale, ed il test del Chi-Quadro per valutare le differenze tra variabili categoriche.

4 Risultati

4.1 Caratteristiche della popolazione generale

In totale, sulla base dei criteri di inclusione, sono stati reclutati 507 pazienti, di cui le caratteristiche generali sono riassunte nella Tabella 1.

L'età media della popolazione era di 88 ± 5 anni e la maggioranza dei pazienti era di sesso femminile (55%).

Le principali comorbidità erano rappresentate da ipertensione arteriosa (71%), deficit cognitivo (45%), anemia (40%), fibrillazione atriale (38%) e scompenso cardiaco (37%).

La dislipidemia interessava il 29% dei pazienti reclutati.

La maggior parte dei pazienti assumeva una polifarmacoterapia (75%).

Il 29% della popolazione presa in esame assumeva statine da sole o in associazione ad altre terapie farmacologiche, mentre il restante 71% assumeva altre terapie [Figura 7].

I livelli di CPK nella popolazione generale presentavano una mediana di 51 U/l (RIQ 29 – 106).

Figura 7. Percentuale dei pazienti che assumono statina e dei pazienti che non la assumono

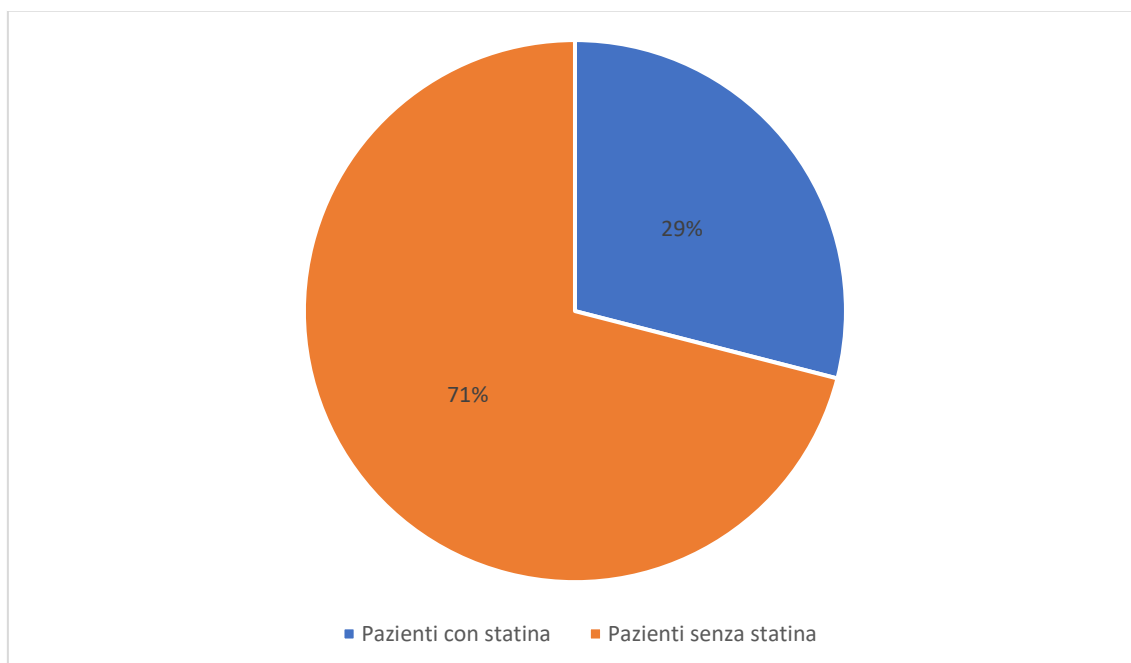


Tabella 1. Caratteristiche della popolazione generale

<u>Anagrafica</u>	n (%) / Media (±DS) / Mediana (RIQ)
Età (anni)	88 ± 5
Genere (maschi)	228 (45)
<u>Biochimica</u>	
eGFR CKD-EPI (ml/min)	48 ± 24
Creatinina (mg/dl)	1,6 ± 1,2
Emoglobina (g/dl)	11 ± 2
HbA1c (mmol/mol)	43 ± 23
Colesterolo totale (mg/dl)	142 ± 40
Colesterolo HDL (mg/dl)	40 ± 17
Trigliceridi (mg/dl)	100 (76 – 139)
Albumina (g/dl)	3,2 ± 0,6
Acido Urico (mg/dl)	6,4 ± 2,8
LDH (mU/ml)	239 ± 164
NT-proBNP (pg/ml)	3030 (1113 – 7487)
PCR mg/dl)	6,3 (1,4 – 13)
CPK (U/l)	51 (29 – 106)
<u>Comorbidità</u>	
Infarto Miocardico Acuto (IMA)	119 (24)
Scompenso Cardiaco	185 (37)
Fibrillazione Atriale (FA)	192 (38)
Vasculopatia Periferica	165 (33)
Ictus/TIA	117 (23)
Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)	161 (32)
Malattia renale cronica IV (eGFR<30 ml/min)	177 (35)
Anemia [Hb<13g/dl(M), Hb<12g/dl(F)]	201 (40)
Deficit Cognitivo	228 (45)
Ipertensione Arteriosa	361 (71)
Diabete Mellito di tipo 2	138 (27)
Dislipidemia	141 (29)
Fumo	54 (31)
<u>Anamnesi Farmacologica</u>	
Beta-bloccante	198 (39)
ACE inibitore	86 (17)
Sartano	145 (29)
ACE inibitore o Sartano	225 (44)
Diuretico	313 (62)
Antimineralocorticoide (MRA)	104 (21)

Statina	148 (29)
Inalatore (LAMA, LABA, ICS)	101 (20)
Steroide Orale	55 (11)
Antiaggregante	180 (36)
TAO/NAO	141 (28)
Insulina	17 (12)
Ipoglicemizzante Orale	18 (13)
Antipsicotici, sedativi, antidepressivi	60 (44)
PPi	88 (64)
Polifarmacoterapia (>5 farmaci)	377 (75)

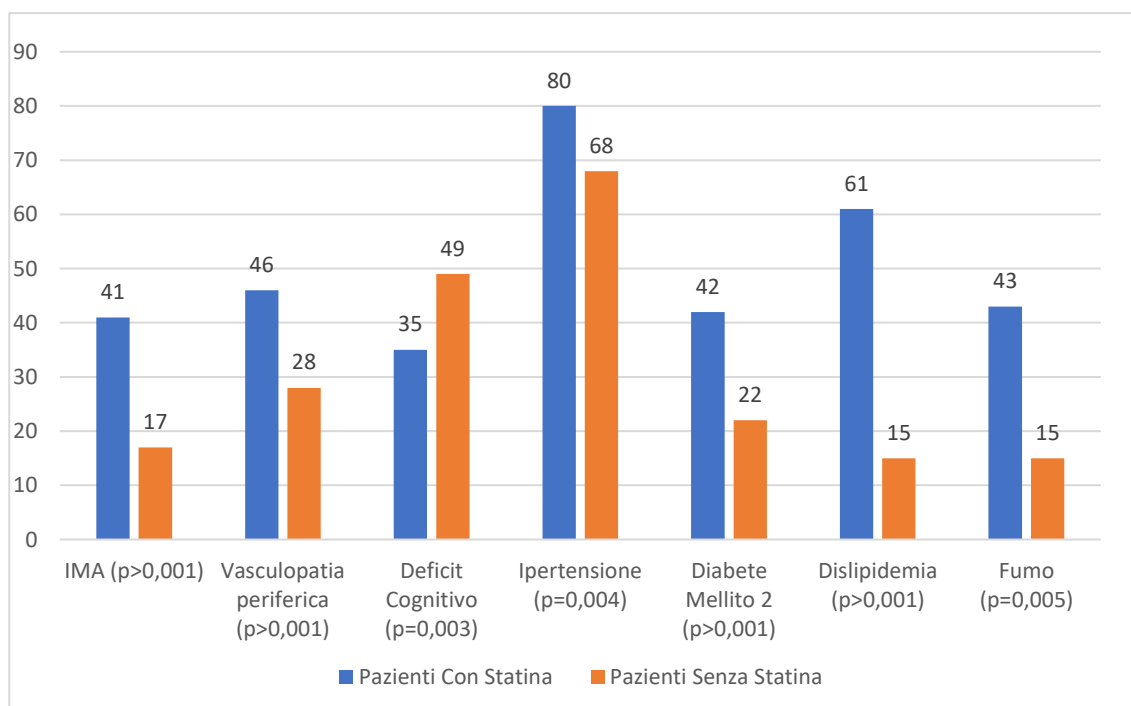
4.2 Differenze tra pazienti che assumono statine e pazienti che non le assumono

Le differenze emerse tra i due gruppi (pazienti con statina e pazienti senza statina) sono riassunte nella Tabella 2.

Dai risultati è emerso come l'età media risultava essere significativamente diversa tra il gruppo dei pazienti in terapia con statina e il gruppo dei pazienti senza statina (86 ± 4 anni vs 88 ± 5 anni, $p < 0.001$).

Tra i due gruppi non sono emerse differenze in termini di genere, mentre alcune comorbidità (peraltro indicazioni alla terapia ipolipemizzante con statina) risultavano

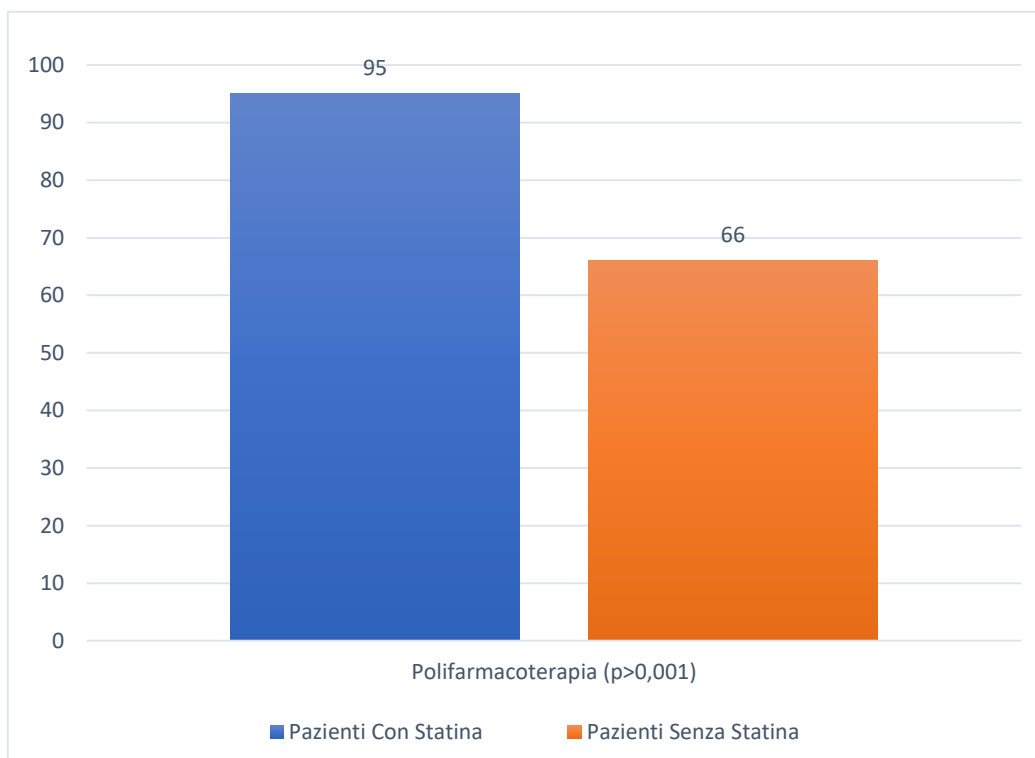
Figura 8. Percentuali con cui si presentano le differenti comorbidità nelle due popolazioni



essere maggiormente presenti nel gruppo in terapia statinica, come evidenziato in figura 8.

La prevalenza della polifarmacoterapia risultava essere del 95% nel gruppo dei trattati con statina e del 66% in chi non la assumeva ($p < 0.001$) [Figura 9]. Questa differenza può essere spiegata dall'elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e di pazienti trattati in profilassi secondaria dopo eventi cardio-cerebro-vascolari maggiori nel gruppo dei pazienti in terapia con statina. In questi casi infatti, la statina è al centro di una complessa terapia farmacologica rivolta alla ottimale gestione del rischio cardiovascolare e della sintomatologia residui.

Figura 9. Percentuali di pazienti che fanno la polifarmacoterapia nei due gruppi



La mediana dei livelli di CPK nel gruppo in terapia con statina era di 59 U/l (RIQ 34 – 111), mentre in chi assumeva altre terapie la mediana era di 47 U/l (RIQ 27 – 105) [Figura 10]. Questa differenza, seppur ai limiti della significatività statistica ($p = 0.046$), era scevra di impatto clinico, in quanto, in entrambi i casi, i valori di CPK risultavano essere ben al di sotto di quelli identificativi di danno muscolare.

Figura 10. Livelli di CPK nei due gruppi

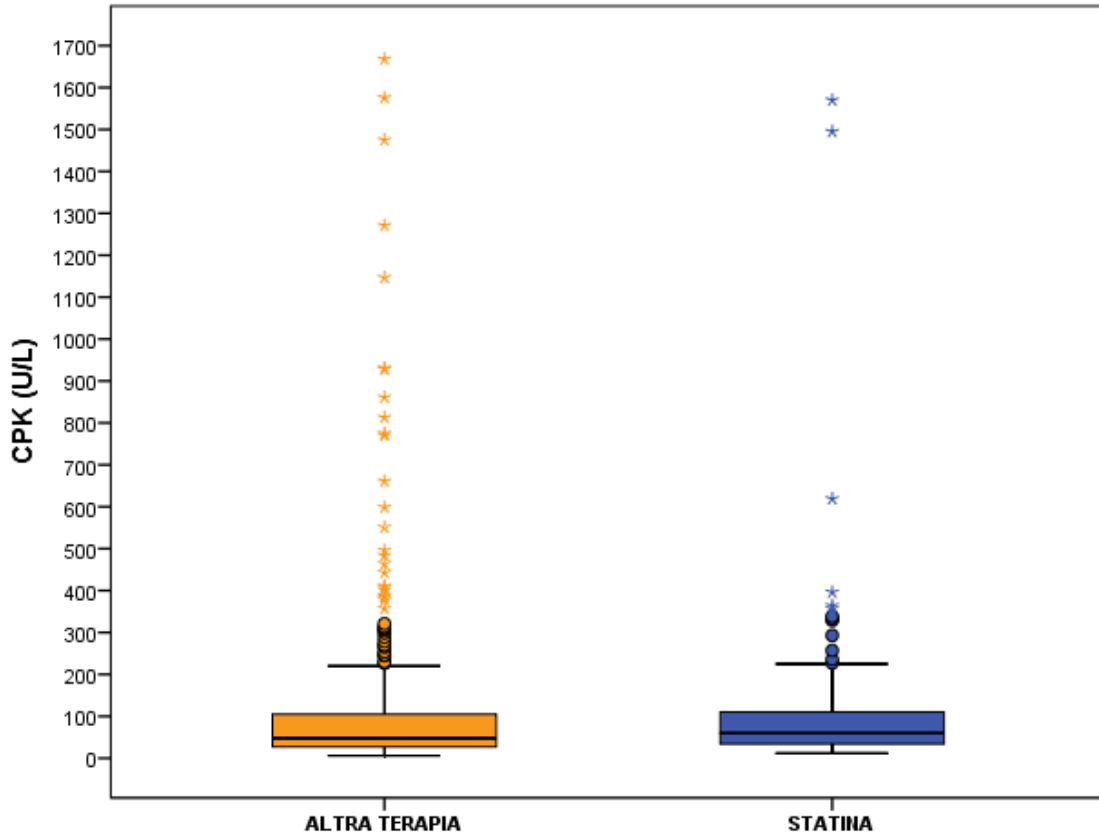


Tabella 2. Confronto delle caratteristiche della popolazione in terapia con statina e di quella senza statina

	CON STATINA (148) n (%), media (±DS), mediana (RIQ)	SENZA STATINA (359) n (%), media (±DS), mediana (RIQ)	p-value
Anagrafica			
Età (anni)	86 ± 4	88 ± 5	>0,001
Sesso (maschi)	71 (48)	157 (44)	0,371
Biochimica			
eGFR (ml/min)	48 ± 24	48 ± 25	0,965
Creatinina (mg/dl)	1,5 ± 0,9	1,6 ± 1,4	0,430
Emoglobina (g/dl)	11,5 ± 2,2	11,2 ± 2,1	0,235
HbA1c (mmol/mol)	45 ± 28	42 ± 20	0,552
Col. Totale (mg/dl)	131 ± 37	146 ± 41	>0,001
Col. HDL (mg/dl)	40 ± 16	40 ± 18	0,887

Trigliceridi (mg/dl)	107 (77 - 140)	98 (75 - 134)	0,361
Albumina (g/dl)	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,6	>0,001
Acido Urico (mg/dl)	6,1 ± 2,7	6,6 ± 2,9	0,147
LDH (mU/ml)	239 ± 110	239 ± 182	0,916
NT-proBNP (pg/ml)	2836 (1021 - 7157)	3089 (1133 - 7645)	0,409
PCR mg/dl)	6,1 (1,4 - 13,3)	6,5 (1,5 - 12,7)	0,641
CPK (U/l)	59 (34 - 111)	47 (27 - 105)	0,046
<u>Comorbidità</u>			
IMA	60 (41)	59 (17)	>0,001
Scompenso Cardiaco	58 (39)	127 (35)	0,474
Fibrillazione Atriale	58 (39)	134 (37)	0,705
Vasculopatia Periferica	66 (46)	99 (28)	>0,001
Ictus/TIA	42 (28)	75 (21)	0,067
Broncopneumopatia cronica	46 (31)	115 (32)	0,887
eGFR<30 ml/min	54 (37)	123 (34)	0,699
Anemia	53 (36)	148 (41)	0,279
Deficit Cognitivo	52 (35)	176 (49)	0,003
Ipertensione	118 (80)	243 (68)	0,004
Diabete Mellito 2	61 (42)	77 (22)	>0,001
Dislipidemia	89 (61)	52 (15)	>0,001
Fumo	26 (43)	28 (15)	0,005
<u>Terapia farmacologica</u>			
Beta-bloccanti	73 (49)	125 (35)	0,005
ACEi	30 (20)	56 (16)	0,168
Sartani	53 (36)	92 (26)	0,026
ACEi/Sartani	83 (56)	142 (40)	0,002
Diuretici	102 (69)	211 (59)	0,050
MRA	36 (24)	68 (19)	0,194
Inalatori	31 (21)	70 (20)	0,631
Steroidi Orali	13 (9)	42 (12)	0,318
Antiaggregante	72 (49)	108 (30)	>0,001
TAO/NAO	51 (35)	90 (25)	0,039
Insulina	8 (16)	9 (10)	0,329
Ipoglicemizzanti	8 (16)	10 (11)	0,576
Neuropsichiatrici	20 (42)	40 (46)	0,069
PPi	32 (65)	56 (64)	0,743
Polifarmacoterapia (>5)	140 (95)	237 (66)	>0,001

5 Discussione

Dallo studio è emerso come, tra i pazienti grandi anziani ricoverati per patologia acuta, chi assumeva la terapia cronica con statina per profilassi primaria o secondaria delle patologie cardiovascolari associate alla complicità aterosclerotica, aveva livelli di CPK significativamente maggiori rispetto al gruppo in terapia senza statine.

Tuttavia, tale differenza non aveva alcun impatto clinico, in quanto i valori mediani riscontrati erano molto al di sotto dei valori soglia per definire la presenza di un danno muscolare e tantomeno rhabdmiolisi [80] [79]. Se ci fosse stata un'effettiva relazione tra statine e rhabdmiolisi, avremmo dovuto trovare valori notevolmente più elevati di CPK. Inoltre, la differenza emersa in termini di concentrazioni plasmatiche di CPK potrebbe essere dovuta da un lato alla diversa età media nei due gruppi, in quanto alcuni studi hanno dimostrato come i livelli di CPK abbiano una tendenza alla riduzione con l'avanzare dell'età [10] e dall'altro alla maggiore prevalenza di patologia ischemica miocardica nel gruppo di pazienti trattati con statina. A questo proposito, andrebbe sottolineato che non sempre vi è una correlazione tra la patologia infartuale e i livelli di CPK [35] [36], i quali tra l'altro tendono a normalizzarsi entro le 72 ore dall'evento ischemico [33].

Infine, per quanto concerne la terapia farmacologica, in letteratura non è stata dimostrata alcuna relazione tra la quantità di farmaci assunti quotidianamente (polifarmacoterapia) e valori di CPK. Tuttavia, in alcuni studi è stata evidenziata una relazione tra l'assunzione di neurolettici e l'aumento delle CPK [20]. Nel nostro campione, però, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in termini di frequenza di assunzione di farmaci neuropsichiatrici tra i due gruppi.

6 Conclusioni

In seguito alla revisione della letteratura scientifica ed ai risultati di questo studio, sono emersi i seguenti punti fondamentali:

- I livelli di CPK nei pazienti grandi anziani ricoverati per patologia acuta sono sensibilmente più alti in coloro in terapia cronica con statina rispetto a coloro che non le assumono;
- I valori più alti di CPKemia in corso di terapia statinica non sono tali da essere compatibili con qualsivoglia tipologia di sintomatologia muscolare né di vero e proprio danno muscolare;
- Queste evidenze confermano che l'impatto della terapia statinica sulle concentrazioni plasmatiche di CPK è generalmente di lieve entità e che secondo la tesi sostenuta da Guyton [91], i benefici dati dall'impiego delle statine nella riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari superano di gran lunga i rischi relativi ad un possibile danno muscolare.

La terapia con statine, quindi, è da considerarsi un approccio sicuro, oltre che fondamentale, nella riduzione del rischio cardiovascolare, soprattutto nei pazienti a rischio alto o moderato, anche se anziani, comorbidi ed in polifarmacoterapia.

I lievi incrementi dei valori di CPK non dovrebbero costituire di per sé motivo di rimodulazione dei dosaggi o di sospensione della terapia con statina.

Purtroppo, ad oggi, non è ancora possibile testare con elevata accuratezza e allo stesso tempo minima invasività la presenza reale di danno miocitario nei pazienti con sintomatologia muscolare in corso di terapia statinica. Questo riduce la capacità di gestire oggettivamente ed in modo indipendente da quanto viene riportato dai pazienti tale complicazione, con conseguenti inappropriate e spesso dannose scelte terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] E. F. S. Katarzyna Grzyb, «Creatine kinase isoenzymes--characterization and functions in cell,» *Postepy Biochem*, vol. 54(3), pp. 274-83., 2008.
- [2] T. W. Malgorzata Tokarska-Schlattner, «Mitochondrial creatine kinase in human health and disease Uwe Schlattner,» *Biochim Biophys Acta*, vol. 1762(2), pp. 164-80, 2006.
- [3] G. L. K. Michael J McLeish, «Relating structure to mechanism in creatine kinase,» *Crit Rev Biochem Mol Biol*, vol. 40(1), pp. 1-20, 2005.
- [4] McGraw-Hill, Manual Of Laboratory And Diagnostic Tests.
- [5] J. F. C. M. E. J. G. B. D. T. P. Z. A. T. L M Silverman, «Creatine kinase BB and other markers of prostatic carcinoma,» *Prostate*, vol. 2(1), pp. 109-19, 1981.
- [6] O. C. R. P. F. B. J. B. C. L. B. B. A. K. J. G. M Vaubourdolle, «Creatine kinase-BB: a marker of liver sinusoidal damage in ischemia-reperfusion,» *Hepatology*, vol. 17(3), pp. 423-8, 1993.
- [7] M. Rodney D. Bell e M. Khan, «Cerebrospinal Fluid Creatine Kinase--BB Activity, A Perspective,» *Arch Neurol*, vol. 56(11), pp. 1327-28, 1999.
- [8] G. M. A. S. G. A. v. M. Lizzy M Brewster, «Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy,» *Am Heart J*, vol. 154(4), pp. 655-61, 2007.
- [9] I. T.-K. I. A. A. R. D. F. J. S. Z. A. Eli I. Lev, «Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons,» *Clinica Chimica Acta*, Vol. %1 di %2279(1-2), pp. 107-115, 1999.
- [10] K. C. F. M. J. Y. P. E. M. Ryan C. Neal MD, «Relationship of Ethnic Origin, Gender, and Age to Blood Creatine Kinase Levels,» *The American Journal of Medicine*, vol. 122(1), pp. 73-8, 2009.

- [11] P. A. H. Herbert Y. Meltzer, «Black—white differences in serum creatine phosphokinase (CPK) activity,» *Clinica Chimica Acta*, vol. 54(2), pp. 215-24, 1974.
- [12] R. J. Svein I Bekkelund, «Creatine kinase in relation to body fat in a Caucasian overweight and obese population,» *Scand J Clin Lab Invest*, Vol. 78(1-2), pp. 43-48, 2018.
- [13] M. S. C. M. M. K N Antonas, «Use of serum CPK-MM to monitor response to nutritional intervention in catabolic surgical patients,» *J Surg Res*, vol. 42(3), pp. 219-26, 1987.
- [14] R. G. H. L. M. S. T. W. H. E. D.C. Turner, «Differentiation in cultures derived from embryonic chicken muscle: II. Phosphorylase histochemistry and fluorescent antibody staining for creatin kinase and aldolase,» *Dev Biol*, vol. 48(2), pp. 284-307, 1976.
- [15] D. P. T. Schmitt, «Increased mitochondrial creatine kinase in chronically stimulated fast-twitch rabbit muscle,» *FEBS Letters*, vol. 188(2), pp. 341-344, 1985.
- [16] M. R. W. S. D. C. F. H. J. I. F.S. Apple, «Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners,» *Clin Chem*, vol. 30(3), pp. 413-6, 1984.
- [17] P. D. Griffiths, «Serum levels of ATP: creatine phosphotransferase (creatine kinase). The normal range and effect of muscular activity,» *Clin Chim Acta*, vol. 13(4), pp. 413-20, 1966.
- [18] E. A. Leppänen, «Experimental basis of standardized specimen collection: the effect of short moderate exercise on serum K, Na, ASAT, ALAT, CK and LD,» *Scand J Clin Lab Invest*, vol. 49(3), pp. 287-92, 1989.
- [19] L. H. C. N. M. L. C. N. A. C. d. S. J. F. d. C. F. D. J. T. M. d. M. A. B. C. d. S. Josivan Gomes de Lima, «Influence of thyroid function in CPK serum levels,» *Arq Bras Endocrinol Metabol*, vol. 56(3), pp. 190-4, 2012.

- [20] C. P. Meltzer, «Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment,» *Neuropsychopharmacology*, vol. 15(4), pp. 395-405, 1996.
- [21] J. A. H. R. D. C. G. A. C. F. C. W G Warrian, «Observations on increased CPK levels in "asymptomatic" cocaine abusers,» *J Addict Dis*, vol. 11(4), pp. 83-95, 1992.
- [22] A. C. C. W. C. Thomas, «Free radical inactivation of rabbit muscle creatinine kinase: catalysis by physiological and hydrolyzed ICRF-187 (ICRF-198) iron chelates,» *Free Radic Res*, vol. 21(6), pp. 387-97, 1994.
- [23] R. P. S. E. H. Wolosker, «Inhibition of creatine kinase by S-nitrosoglutathione,» *FEBS Lett*, vol. 392(3), pp. 274-6, 1996.
- [24] M. D. T. W. C. R. O. Stachowiak, «Mitochondrial creatine kinase is a prime target of peroxynitrite-induced modification and inactivation,» *J Biol Chem*, vol. 273(27), pp. 16694-9, 1998.
- [25] D. B. D. J. A. S. U. S. S. W. M. W. T. W. S. Soboll, «Octamer–dimer transitions of mitochondrial creatine kinase in heart disease,» *J Mol Cell Cardiol*, vol. 31(4), pp. 857-66, 1999.
- [26] R. Baeza-Trinidad, «Rhabdomyolysis: A syndrome to be considered,» *Med Clin (Barc)*, vol. 158(6), pp. :277-283, 2022.
- [27] V. C. N. R. A. B. S. Q. R. R. A. Michael Stanley, Rhabdomyolysis, 2023.
- [28] M. B. F. G. K. A. K. E. J. K.-R. M. C. D. Henrik Constantin Bäcker, «Exertional rhabdomyolysis and causes of elevation of creatine kinase,» *Phys Sportsmed*, vol. 48(2), pp. 179-185, 2020.
- [29] J. S. R. W. T. W. M. Wyss, «Mitochondrial creatine kinase: a key enzyme of aerobic energy metabolism,» *Biochim Biophys Acta*, vol. 1102(2), pp. 119-66, 1992.
- [30] J. Ingwall, «Transgenesis and cardiac energetics: new insights into cardiac metabolism,» *J Mol Cell Cardiol*, vol. 37(3), pp. 613-23, 2004.

- [31] J. Kehrer, «Free radicals as mediators of tissue injury and disease,» *Crit Rev Toxicol*, vol. 23(1), pp. 21-48, 1993.
- [32] A. B. F. O. A. d. H. A. H. W. R. C. J. J. v. D. B. P. D. P. M. B. J. K. K. Steeghs, «Altered Ca²⁺ responses in muscles with combined mitochondrial and cytosolic creatine kinase deficiencies,» *Cell*, vol. 89(1), pp. 93-103, 1997.
- [33] F. S. Apple, «Diagnostic use of CK-MM and CK-MB isoforms for detecting myocardial infarction,» *Clin Lab Med*, vol. 9(4), pp. 643-54, 1989.
- [34] S. K. P Grande, «Relationship between serum CK-MB-estimated acute myocardial infarct size and clinical complications,» *Acta Med Scand*, vol. 215(4), pp. 355-62, 1984.
- [35] P. S. B. Gurmukh Singh, «Creatine kinase-MB: the journey to obsolescence,» *Am J Clin Pathol*, vol. 141(3), pp. 415-9, 2014.
- [36] G. L. H. D. C. M. S. A. G. L. D. S. Kathryn A Volz 1, «Should creatine kinase-MB index be eliminated in patients with indeterminate troponins in the ED?,» *Am J Emerg Med*, vol. 30(8), pp. 1574-6, 2012.
- [37] P. A. L. E. S. W. B. E. S. R Roberts, «Serum CPK isoenzymes after cardiac catheterization,» *Br Heart J*, vol. 37(11), pp. 1144-9, 1975.
- [38] G. D. ., M. K. R. M. J. ., S. K. A. ., P. K.-M. Arun K Baranwal, «Longitudinal Study of CPK-MB and Echocardiographic Measures of Myocardial Dysfunction in Pediatric Sepsis: Are Patients with Shock Different from Those without?,» *Indian J Crit Care Med*, vol. 24(2), pp. 109-115., 2020.
- [39] M. Beal, «. Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases,» *Trends Neuroscience*, vol. 23(7), pp. 298-304, 2000.
- [40] B. R. S. Raha, «Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing,» *Trends Biochem Science*, vol. 25(10), pp. 502-8, 2000.
- [41] I. K. A. T. J. B. B. W. D. H. T. Kekelidze, «Altered brain phosphocreatine and ATP regulation when mitochondrial creatine kinase is absent,» *Journal of neuroscience Research*, vol. 66(5), pp. 866-872, 2001.

- [42] M. S. B. H. S. David, «Abnormal properties of creatine kinase in Alzheimer's disease brain: correlation of reduced enzyme activity and active site photolabeling with aberrant cytosol–membrane partitioning,» *Brain Res Mol Brain Res*, vol. 54(2), pp. 276-87, 1998.
- [43] A. D. O. S. T. W. M. B. O. A. S. Wendt, «Reduced creatine kinase activity in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice.,» *Free Radic Biol Med*, vol. 32(9), pp. 920-6, 2002.
- [44] R. F. S. B. P. W. S. C.-G. Natsinee Kittipeerapat, «Creatine Kinase MB Isoenzyme Is a Complementary Biomarker in Amyotrophic Lateral Sclerosis,» *Int J Mol Sci*, vol. 24(14), 2023.
- [45] L. S. K Ghose, «Serum creatine kinase activity in the elderly following a stroke,» *Arch Gerontol Geriatr*, vol. 4(2), pp. 163-7, 1985.
- [46] F. Sandhofer, «Physiology and pathophysiology of the metabolism of lipoproteins,» *Wien Med Wochenschr*, Vol. 144(12-13), pp. 286-90, 1994.
- [47] K. R. F. e. al, «Introduction to Lipids and Lipoproteins,» 2000.
- [48] L. M. Daiana Ibarretxe, «Triglyceride metabolism and classification of hypertriglyceridemias,» *Clin Investig Arterioscler*, vol. 33(2), pp. 1-6, 2021.
- [49] C. B. A. L. C. K. C. K. M. C. L. B. M. J. C. G. G. D. B. V. D. François Mach, «2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS),» *European Heart Journal*, vol. 41(1), 2019.
- [50] Framingham Heart Study (FHS), 1948.
- [51] G. D. S. John Macleod, «INTERHEART,» *The Lancet*, vol. 365(9454), pp. 118-9, 2005.
- [52] A. D. Xianwei Zeng, «The INTERSTROKE study on risk factors for stroke,» *The Lancet*, vol. 389(10064), p. 35, 2017.

- [53] S. M. Elke A Trautwein, «The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk,» *Nutrients*, vol. 12(9), p. 2671, 2020.
- [54] S. D. K. Y. R. V. E. N. L. A. V. S. N V Polenova, «Non-pharmaceutical treatment of dyslipidemia: review of current methods of diet and nutraceuticals,» *Kardiologija*, vol. 59(7S), pp. 4-14, 2019.
- [55] M. Santos, «Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss,» *Clin Nutr ESPEN*, vol. 24, pp. 14-21, 2018.
- [56] Clifton, «Diet, exercise and weight loss and dyslipidaemia,» *Pathology*, vol. 51(2), pp. 222-226, 2019.
- [57] C. R. Sirtori, «. The pharmacology of statins,» *Pharmacol Res*, vol. 88, pp. 3-11, 2014.
- [58] J. D. E S Istvan, «Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase,» *Science*, vol. 292(5519), pp. 1160-4, 2001.
- [59] C. G. Koch, «Statin Therapy,» *Curr Pharm Des*, vol. 18(38), pp. 6284-90, 2012.
- [60] C. Beckman JA, «The nonlipid effects of statins on endothelial function.,» *Trends Cardiovasc Med*, vol. 16(5), pp. 156-62, 2006.
- [61] D. E. F. F. e. a. Ridker PM, « Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C- reactive protein.,» *N Engl J Med*, vol. 359(21), pp. 2195-207, 2008.
- [62] H. S. B. A. e. a. Mobarrez F, « Atorvastatin reduces thrombin generation and expression of tissue factor, P-selectin and GPIIIa on platelet-derived microparticles in patients with peripheral arterial occlusive disease.,» *Thromb Haemost*, vol. 106(2), pp. 344-52, 2011.
- [63] L. U. Adam O, « Antioxidative effects of statins.,» *Arch Toxicol*, vol. 82(12), pp. 885-92, 2008.
- [64] F. P. P. P. R. P. C. S. A Corsini, «Inhibitor of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin,» *The Lancet*, vol. 348, p. 1584, 1996.

- [65] J. R. D. S. W. E. J. W. W. K. D. R. S. E. A. S. A. L. P. A. B. A. M. G. M Clearfield, «Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS),» *J Womens Health Gend Based Med*, vol. 10(10), pp. 971-81, 2001.
- [66] P. M. R. Samia Mora, «Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention?,» *Am J Cardiol*, vol. 97(2), pp. 33-41, 2006.
- [67] G. J. B. M. B. M. E. L. E. M. B. B. M. B. S. M. C. I. F. A. G. M. H. J. W. J. A. M. K. P. W. M. A. E. M. J. N. C. J. P. I. J. P. James Shepherd 1, «Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial,» *Lancet*, vol. 360(9346), pp. 1623-30, 2002.
- [68] F. G. P. B. G. C. L. L. F. E. L. E. B. B. B. G. R. V. B. R. S. Francesco Spannella, «Renin-Angiotensin System Blockers and Statins Are Associated With Lower In-Hospital Mortality in Very Elderly Hypertensives,» *J Am Med Dir Assoc*, vol. 19(4), pp. 342-347, 2018.
- [69] H. P. S. C. Group, «MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial,» *Lancet*, vol. 360(9326), pp. 7-22, 2002.
- [70] P. D. L. D. M. E. A. D. L. B. K. K. B. R. B. J. B. R. P. B.-P. T. C. D. B. D. F. G. J. P. G. E. P. H. S. M. H. Martha Gulati, «2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines,» 2021.
- [71] C. A. C. M. ., G. G. B.-Z. M. ., A. A. B. V. B. V. K. G. W. V. Michael J. Lipinski MD, «Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Statins Versus Placebo in Patients With Heart Failure,» *Am J Cardiol*, vol. 104(12), pp. 1708-16, 2009.

- [72] S. F. R. J. L. Z. I. M. B. L. F. A. F. R.-G. N. M. R. Luis M Moura, «Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis,» *J Am Coll Cardiol*, vol. 49(5), pp. 554-61, 2007.
- [73] I. M. I. F. P. B. M. G. J. B. Sriram Rajagopalan, «Platelet activation increases the severity of peripheral arterial disease: implications for clinical management,» *J Vasc Surg*, vol. 46(3), pp. 485-90, 2007.
- [74] A. T. S. C. K. M. C. J. G. D. L.-H. H. K. W. N. K. S. J. K. E. C. L. O. L. J. F. M. T. N. N. P. M. P. P. Dawn O. Kleindorfer, «. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association,» 2021.
- [75] P. d. †. H.-J. P. P. a. †. J. N. B. a. D. C. R. M. b. J. R. c. J. S. M. R. e. R. H. K. M. P. a. b. N. M. E. I. M. b. J. B. G. C. Michael Welzig MD, «Differential effects of statins (pravastatin or simvastatin) on ventricular ectopic complexes: Galpha(i2), a possible molecular marker for ventricular irritability,» *Am J Cardiol*, vol. 105(8), pp. 1112-7, 2010.
- [76] H. G. A. J. M. B. O. S. A. M. W. J. H. W. Z. J. S. S. A. F. J. R. M. L. A. Anant K Vyas e M.-I. R. Group, «., Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II,» *J Am Coll Cardiol*, vol. 47(4), pp. 769-73, 2006.
- [77] S. N. R. R. d. A. B.-D. a. M. J. P. e. D. P. M. f. K. N. g. J. R. h. K. K. R. i. M. A. d. L. a. B. P. M.-A. C. Maciej Banach, «The effects of statins on blood pressure in normotensive or hypertensive subjects – a meta-analysis of randomized controlled trials,» *Int J Cardiol*, vol. 168(3), pp. 2816-24, 2013.
- [78] A. F. F. G. C. D. P. V. B. R. S. Francesco Spannella, «Statin therapy is associated with better ambulatory blood pressure control: a propensity score analysis,» *J Hypertens*, vol. 38(3), pp. 546-52, 2020.
- [79] B. S. B. J. F. D. F. J. G. J. e. a. Mancini GB, «Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Proceedings of a canadian working group consensus conference,» *Canad J Cardiol*, vol. 27, p. 635–62, 2011.

- [80] K. V. K. M. Soma B. Raju, «Management of statin intolerance,» *Ind J Endoc Metab*, vol. 17(6), pp. 977-82, 2013.
- [81] K. M. S. J. T. S. J. C. Michał Tomaszewski, «Statin-induced myopathies,» *Pharmacological Reports*, vol. 63(4), pp. 859-66, 2011.
- [82] K. V. a. K. M. Soma B. Raju, «Management of statin intolerance,» *Indian J Endocrinol Metab.*, vol. 17(6), p. 977–982., 2013.
- [83] C. R. G. A. J. Stulc T, «Statin intolerance: The clinician's perspective,» *Curr Atheroscler Rep*, 2015.
- [84] . A. C. A. C. Rodrigo Alonso, «Diagnosis and Management of Statin Intolerance,» *J Atheroscler Thromb*, vol. 26(3), p. 207–215, 2019.
- [85] S. E. Statin Drugs (B. Wiggins, «Statin Intolerance: the Clinician's Perspective,» *Current Atherosclerosis Reports*, p. 69, 2015.
- [86] B. T. W. D. W. C. Kamal-Bahl SJ, «Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice,» *Am J Cardiol*, vol. 99, p. 530–4, 2007.
- [87] J. T. Abd TT, «Statin induced myopathy: A review and myopathy,» *Expert Opin Drug Saf*, vol. 10, p. 373–87, 2011.
- [88] G. H. S. D. C. Y. B. B. Eric Bruckert, «Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study,» *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 19(6), pp. 403-14, 2005.
- [89] M. G. F. B. E. O. M. A. M. A. A. Z. A. L. C. M Casula e P. S. Group, «Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study,» *J Intern Med*, vol. 290(1), pp. 116-128, 2021.
- [90] N. D. A. J. C. H. C. R. L. R. C. D. B. K. F. J. H. A. Y. Q. W. M. M.-v. D. Z. A. V. D. P. B. P. C. P. M. Alfirevic A, «Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity,» *Clin Pharmacol Therapeut*, vol. 96, pp. 470-476, 2014.
- [91] J. R. Guyton, «Benefit versus risk in statin treatment,» *Am J Cardiol*, vol. 97(8A), pp. 95C-97C, 2006.

- [92] T. P. C. A. V. G. R. F. R. K. R. M. S. E. T. L. N. B. B. E. D. B. G. K. R. L. U. S. R. H. R. H. G. L. L. M. F. M. W. N. C. W. O. J. T. Stroes ES, «European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management,» *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 1012-1022, 2015.
- [93] P. C. F. J. . W. Y. M. S. K. D. Kashani A, «Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials.,» *Circulation*, vol. 114(25), pp. 2788-2797, 2006.
- [94] A. A. C. J. B. K. T. C. B. A. D. P. T. P. Parker BA, «Effect of statins on creatin kinase levels before and after a marathon run,» *Am J Cardiol*, vol. 109, pp. 282-287, 2012.
- [95] P. C. F. J. W. Y. M. S. K. D. K. H. Kashani A, «Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials.,» *Circulation*, vol. 114(25), pp. 2788-2797, 2006.
- [96] S. H. T. P. Ganga HV, «A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trial,» *Am Heart J*, vol. 168, pp. 6-15, 2014.
- [97] S. E. D.-A. R. R. R. L. S. S. N. P. D. B. E. C. R. L. N. B. C. G.-B. I. E. M. B. D. W. S. S. R. S. R. S. E. Nissen SE, «GAUSS-3 Investigators Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with musclerelated statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial.,» *JAMA*, vol. 315, pp. 1580-1590, 2016.
- [98] T. D. W. A. C. T. D. B. P. N. C. R. S. P. Gupta A, «ASCOR investigators Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised n,» *Lancet*, vol. 389, pp. 2473-2481, 2017.
- [99] M. F. C. T. N. T. F. o. S. S. -. Terry A. Jacobson, «NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update,» *Journal of CLinical Lipidology*, 2014.

- [100] T. A. J. Thura T Abd, «Statin-induced myopathy: a review and update,» *Expert Opin Drug Saf*, vol. 10(3), pp. 373-87, 2011.
- [101] P. G. Arca M, «Treating statin intolerant patients,» *Diab Metab Syndr Obes Targ Ther*, vol. 4, p. 1555–66, 2011.
- [102] H. J. F. E. S. J. Hansen KE, «Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy,» *Arch Intern Med*, vol. 165, p. 2671–6, 2005.
- [103] M. K. V. G. P. P. D. M. S. J. e. a. Lins RL, «Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients,» *Nephro Dial Transplant.*, vol. 18, p. 967–76, 2003.
- [104] S. S. N. C. M. J. S. L. Mackie BD, «Monday, wednesday and friday dosing of rosuvastatin in patients intolerant to statin therapy.,» *Am J Cardiol*, vol. 99, p. 291, 2007.
- [105] L. A. L. L. Langsjoen PH, «Treatment of statin adverse effects with supplementation of Coenzyme Q 10 and statin drug discontinuation,» *Bio Factors*, vol. 25, p. 147–52, 2005.
- [106] S. A. Schaars CF, «Effects of ubiquinone (Coenzyme Q10) in myopathy in statin users,» *Curr Opin Lipidol.*, vol. 19, p. 553–7, 2008.
- [107] L.-J. Q. J.-B. G. J. S. X.-M. Z. X.-H. Q. Xiao-Hua Liu, «Proteomic analysis of mitochondrial proteins in cardiomyocytes from chronic stressed rat.,» *Proteomica*, vol. 4(10), pp. 3167-3176, 2004.
- [108] R. K. R. W. T. P. C.K. Lee, «Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction,» *Science*, vol. 285(5432), pp. 1390-3, 1999.
- [109] R. W. R.S. Sohal, «Oxidative stress, caloric restriction, and aging,» *Science*, vol. 273(5271), pp. 59-63, 1996.