

MODULAZIONE FARMACOLOGICA DELLE HDL ED OUTCOME CLINICI

HDL-raising therapies and clinical outcomes

Alice Ossoli, Monica Gomaschi

Centro Enrica Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

High density lipoproteins
HDL-raising therapies
cardiovascular outcomes

Abstract

Epidemiological studies showed an inverse correlation between plasma levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and the incidence of cardiovascular events. The results of recent genetic studies questioned this relationship and highlighted that HDL metabolism is deeply connected with other lipids and lipoproteins. In addition, it has been postulated that HDL function more than plasma HDL-C level could be relevant for cardiovascular risk prediction. Fibrates, niacin and CETP inhibitors can increase plasma HDL-C levels as a part of an overall modulation of lipid metabolism. Treatment with fibrates and niacin has been associated with a reduction of cardiovascular events, especially in patients with low HDL-C and elevated triglycerides. However, no cardiovascular benefit was evident when fibrates and niacin were tested on top of statins. CETP inhibitors also failed in reducing cardiovascular events on top of statins. Therapeutic approaches aimed at specifically increasing HDL levels and function are needed, to be tested for cardiovascular benefit in selected population with low HDL.

Introduzione

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono una classe eterogenea di lipoproteine in grado di esercitare diverse attività ateroprotettive.

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono una famiglia eterogenea di lipoproteine, composta da diverse sottoclassi per densità, forma e dimensione, ben nota per le proprietà ateroprotettive [1]. L'attività più rilevante e meglio caratterizzata in questo senso è la loro capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo dalle cellule periferiche,

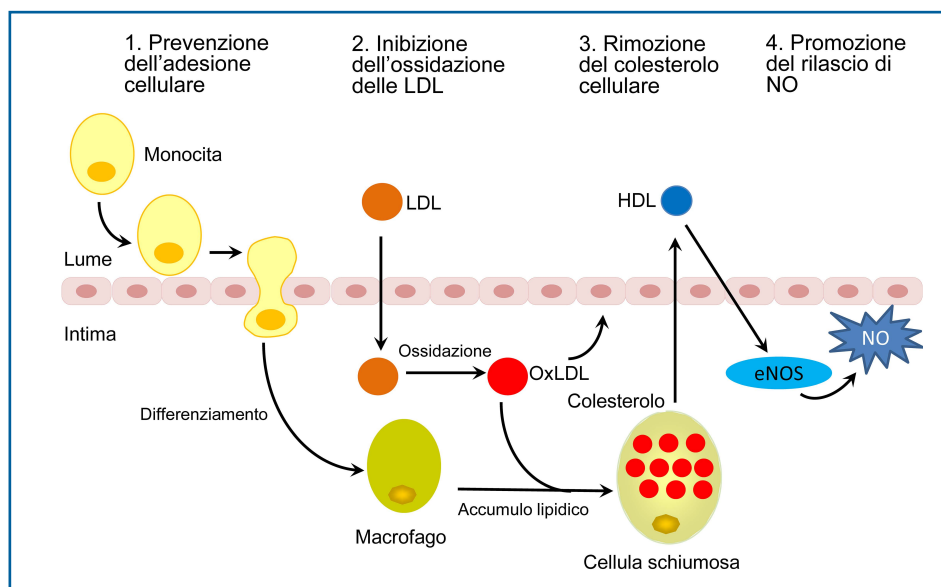


Figura 1 Attività protettive delle HDL.

Corrispondenza: Monica Gomaschi, Centro Enrica Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Va Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: monica.gomaschi@unimi.it

incluse quelle della parete arteriosa, e veicolarlo al fegato, l'unico organo in grado di eliminarlo attraverso la secrezione della bile (**Figura 1**). L'effetto netto di questo processo, definito trasporto inverso del colesterolo (*reverse cholesterol transport*, RCT), è di opporsi all'accumulo di colesterolo nel vaso arterioso e stabilizzare le placche aterosclerotiche, prevenendo così lo sviluppo di eventi cardio- e cerebro-vascolari acuti. Le HDL sono in grado di esercitare numerose altre attività ateroprotettive non direttamente legate al metabolismo del colesterolo, quali l'attività antiossidante e la capacità di mantenere l'omeostasi endoteliale attraverso una serie di attività sul tono vasale, l'infiammazione e l'integrità del monolayer cellulare [2] (**Figura 1**).

Nella figura sono illustrati i principali meccanismi ateroprotettivi delle HDL che comprendono:

- 1) la prevenzione dell'adesione di cellule circolanti all'endotelio vasale e loro successiva migrazione nella parete vasale;
- 2) l'inibizione dell'ossidazione delle LDL;
- 3) la capacità di accettare colesterolo dalle cellule periferiche e veicolarlo al fegato per l'eliminazione;
- 4) la promozione del rilascio di ossido nitrico (NO) da parte delle cellule endoteliali, che contribuisce al mantenimento dell'omeostasi endoteliale.

Concentrazione plasmatica di HDL-C e rischio cardiovascolare

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato l'esistenza di una forte correlazione inversa tra livelli plasmatici di HDL-colesterolo e incidenza di malattie cardiovascolari. Il ruolo delle HDL nella protezione cardiovascolare è stato però di recente messo in discussione.

Nei primi anni '50, Barr e colleghi osservarono che i pazienti con cardiopatia ischemica (*coronary heart disease*, CHD) mostravano mediamente concentrazioni plasmatiche di HDL-C inferiori rispetto a soggetti sani [3]. In seguito, due grandi studi prospettici condotti tra gli anni '70 e '80, *Framingham Heart Study* e *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM) hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione inversa tra la concentrazione plasmatica di HDL-C e l'incidenza di CHD in entrambi i sessi [4, 5]. Questa relazione è indipendente dai valori di LDL-C e trigliceridi, ed è curvilinea; infatti, il rischio aumenta in modo esponenziale in soggetti con concentrazioni di HDL-C inferiori alla media (45 mg/dL per gli uomini e 55 mg/dL per le donne). La mancanza di linearità è stata ulteriormente confermata da un recente studio, che ha evidenziato come paradossalmente alti livelli di HDL-C si associno ad un aumento della mortalità per tutte le cause [6]. Una meta-analisi di 4 grandi studi prospettici americani ha stimato il beneficio associato ad ogni aumento pari a 1 mg/dL di HDL-C: l'incidenza di CHD si riduce del 2% nell'uomo e del 3% nella donna [7]. La correlazione inversa tra la concentrazione di HDL-C e l'insorgenza di eventi su base ischemica è stata evidenziata anche per ictus ischemico, ristenosi dopo angioplastica coronarica e tromboembolismo venoso ricorrente [8-10]. In anni recenti, per valutare il ruolo causativo delle HDL nella cardiopatia ischemica, l'associazione tra HDL-C e rischio è stata ulteriormente analizzata mediante studi di randomizzazione mendeliana, selezionando soggetti portatori di varianti geniche associate a riduzione o aumento di HDL-C. Complessivamente, questi studi non hanno confermato in modo consistente l'associazione tra HDL-C e CHD [11-14]. Tuttavia, va considerato che le varianti genetiche analizzate influenzano anche i livelli di altri parametri lipidici, quali trigliceridi e LDL-C, il cui impatto non può essere trascurato. Similmente, negli studi di *genome wide association* (GWAS) pressoché tutte le 70 varianti comuni associate ai livelli di HDL-C risultavano associate ad almeno un altro parametro lipidico [15, 16]. Le evidenze della genetica confermano la complessità del sistema HDL e le sue interconnessioni nel metabolismo lipidico e suggeriscono che i livelli di HDL-C potrebbero non essere sempre rappresentativi della loro attività ateroprotettiva.

Attività ateroprotettive delle HDL e rischio cardiovascolare

La capacità delle HDL di promuovere efflusso di colesterolo cellulare è inversamente correlata all'incidenza di eventi cardiovascolari.

La concentrazione plasmatica di HDL-C ne quantifica il contenuto in colesterolo ed è generalmente assunta come misura del numero di particelle HDL circolanti. Tuttavia, alcune attività ateroprotettive sono legate a proprietà di specifiche sottoclassi di HDL, la cui concentrazione nel plasma può non essere associata ai livelli di HDL-C [1]. Questa considerazione, unitamente alle evidenze nelle forme monogeniche di ipo- e iper-alfalipoproteinemia [17], supportano l'ipotesi che la funzionalità delle HDL, più che la loro numerosità nel plasma, sia un miglior predittore del rischio cardiovascolare.

individuale [18]. Il parametro funzionale delle HDL meglio caratterizzato finora è sicuramente la capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo cellulare (*cholesterol efflux capacity*, CEC), primo step del RCT (**Figura 1**). Ad oggi, sono stati condotti circa 20 studi di associazione tra CEC e incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o mortalità per tutte le cause. La prima evidenza è datata 2014 [19]. Stratificando i partecipanti al *Dallas Heart Study* in quartili di CEC, l'incidenza di infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione coronarica e mortalità cardiovascolare è risultata inferiore del 67% nel quartile più alto rispetto a quello più basso, in un modello aggiustato per una serie di parametri antropometrici e biochimici. Sebbene altri studi non abbiano pienamente confermato tale associazione, una recente meta-analisi ha calcolato che per ogni aumento di CEC pari a 1 deviazione standard il rischio di CHD e di mortalità per tutte le cause si riduce del 14% e del 23%, rispettivamente [20].

Farmaci che modulano i livelli di HDL-C ed outcome clinici

Gli studi di intervento sembrano supportare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche e/o della funzionalità delle HDL come strategia per ridurre il rischio cardiovascolare, anche se l'utilità clinica in aggiunta alle statine non è stata dimostrata.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche, aumentare le concentrazioni plasmatiche e/o la funzionalità delle HDL può quindi rappresentare una strategia terapeutica per ridurre il rischio cardiovascolare residuo. I farmaci oggi a disposizione non hanno però un effetto specifico sul sistema HDL, ma alterano il metabolismo lipidico nel suo complesso (**Tabella 1**).

Tabella 1 Effetto dei farmaci che modulano le HDL sul profilo lipidico e sugli outcome cardiovascolari

	Fibrati	Niacina	Inibitori di CETP
HDL-colesterolo	↑	↑	↑↑
LDL-colesterolo	=	↓	↓
Trigliceridi	↓	↓	=
Lp(a)	=	↓	↓
CHD monoterapia	↓ ^{25,26,28,29}	↓ ³⁸⁻⁴²	ND
CHD in aggiunta con statina	= ³¹	= ^{45,47}	= ^{53,65,70,72}

In questo contesto, i fibrati sono sicuramente i farmaci più utilizzati. I fibrati sono agonisti dell'isoforma α dei recettori PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), espressa principalmente a livello epatico. La modulazione dell'espressione genica indotta dall'attivazione di PPAR- α causa una riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi del 20-30%, con un parallelo aumento di HDL-C fino al 20% [21]. Sono pertanto efficaci e ben tollerati nel trattamento delle ipertrigliceridemie e delle dislipidemie miste. La niacina, o acido nicotinico, è un agente ipolipidemizzante ad ancor più ampio spettro [21, 22]. In funzione della dose, la niacina aumenta il colesterolo HDL fino al 35-40%, riduce i trigliceridi del 15-40% e il colesterolo LDL fino al 25%. Inoltre, la niacina riduce anche le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) fino al 30%. Il meccanismo d'azione alla base di questa complessa alterazione del profilo lipidico è tutt'oggi poco definito. Nella sua forma a rilascio prolungato, la niacina è meglio tollerata in termini di flushing cutaneo, epatotossicità e aumento transiente della glicemia. Nella ricerca di un farmaco che fosse specifico per il sistema HDL, l'attenzione si è in seguito focalizzata sulla inibizione della *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), che media lo scambio equimolare di esteri del colesterolo e trigliceridi tra HDL e VLDL/LDL. L'inibizione di CETP porta all'accumulo nel plasma di HDL di grandi dimensioni e ricche in esteri del colesterolo e in soggetti con una ridotta attività enzimatica causata da mutazioni nel gene codificante è stata osservata una riduzione degli eventi [11, 12, 23]. Anche in questo caso, tuttavia, l'effetto sul profilo lipidico è complesso e si associa, per gli inibitori più potenti, ad una riduzione di LDL-C e di Lp(a).

Fibrati

La capacità di gemfibrozil, bezafibrato e fenofibrato di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari è stata testata nell'ambito di numerosi studi clinici con disegni sperimentali differenti. È stato investigato anche il potenziale protettivo del clofibrato, ma il farmaco è stato ritirato a causa del suo profilo di sicurezza non ottimale [24].

Nello studio di prevenzione primaria *Helsinki Heart Study* (HHS), gemfibrozil ha ridotto l'incidenza di CHD del 34% ($p < 0,02$) ed il beneficio maggiore è stato evidenziato nel sottogruppo con valori plasmatici di HDL-C più bassi e di trigliceridi più elevati [25]. Tali risultati sono stati confermati in prevenzione secondaria, nel *Veterans Affairs-High Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT). Infatti, in soggetti con valori di LDL-C normali (< 140 mg/dL) e HDL-C bassi (< 39 mg/dL) gemfibrozil ha ridotto l'incidenza di CHD del 22% ($p < 0,01$). In questa popolazione, il colesterolo HDL risultava essere il principale parametro lipidico in grado di predire la riduzione del rischio cardiovascolare, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, quali diabete, ipertensione, fumo, età e indice di massa corporea [26, 27]. Al contrario, nello studio di prevenzione secondaria *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) [28], il trattamento con bezafibrato ha causato una riduzione non significativa dell'incidenza di CHD, pari al 7,3% ($p = 0,24$). Tuttavia, l'analisi *post hoc* effettuata sul sottogruppo con valori basali di trigliceridi ≥ 200 mg/dL ha evidenziato una riduzione del 39,5% ($p = 0,02$). La variabilità osservata tra questi primi studi potrebbe essere legata a differenze sia nelle casistiche arruolate sia nell'effetto farmacologico dei vari fibrati.

Poiché l'effetto dei fibrati sul profilo lipidico è potenzialmente in grado di agire sulla dislipidemia tipica del diabete di tipo 2 (T2DM) nel suo complesso, due grandi studi hanno investigato l'uso del fenofibrato in questo contesto. Nello studio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) [29] sono stati arruolati pazienti con T2DM non trattati con statine al momento dell'arruolamento, prevalentemente in prevenzione primaria. Fenofibrato non ha causato una riduzione significativa dell'incidenza di CHD fatale o non fatale (-11%, $p = 0,16$), end point primario dello studio. Al contrario, l'incidenza di tutti gli eventi cardiovascolari, end point secondario dello studio, ha raggiunto la significatività statistica (-11%, $p = 0,035$). Alcune variabili confondenti potrebbero aver contribuito all'effetto modesto del fenofibrato, come la maggiore introduzione di farmaci in grado di ridurre di per sé il rischio cardiovascolare nel gruppo placebo (incluse le statine). Anche in questo studio la riduzione maggiore di eventi cardiovascolari è stata evidenziata nel sottogruppo con trigliceridi elevati e HDL-C basso (-27%, $p = 0,005$) [30]. Più significativo dal punto di vista clinico è il disegno dello studio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), in cui è stato valutato l'effetto del fenofibrato in aggiunta alla terapia statinica nel paziente con T2DM [31]. Anche se il fenofibrato non ha modificato l'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al solo uso della statina, alcune analisi *post hoc* hanno fornito indicazioni aggiuntive sull'utilità di questa associazione, come i pazienti diabetici senza malattia renale o con trigliceridi elevati e HDL-C basso, in accordo con le sottoanalisi di HHS, BIP e FIELD [32]. Tuttavia, poiché l'associazione tra statine e fibrati può aumentare l'incidenza di effetti collaterali a livello muscolare e di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti, nel 2010 l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha sconsigliato questa associazione, ad eccezione dei pazienti con ipertrigliceridemia grave o intolleranti alle statine [33].

Sempre nel 2010 sono state pubblicate due distinte meta-analisi su outcome cardiovascolare in pazienti trattati con i fibrati, che giungono a conclusioni molto simili. Nella prima [34], la terapia con fibrati si associa ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e degli eventi coronarici pari al 10% ($p = 0,048$) e 13% ($p < 0,0001$) rispettivamente, in modo indipendente da età, sesso e presenza di T2DM. Nessun beneficio è stato evidenziato per quanto riguarda l'incidenza di ictus, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause. Nella seconda [35], l'uso dei fibrati è associato ad una riduzione dell'incidenza degli infarti non fatali pari al 22% ($p < 0,0001$), ma non di infarto fatale, ictus e mortalità cardiovascolare.

Infine, sono in fase di sviluppo modulatori selettivi di PPAR- α (SPPARM α); per il 2022 si attendono i risultati dello studio *Pemafibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN diabetic patients* (PROMINENT, NCT03071692) con pemafibrato, primo esponente di questa categoria [36,37].

Niacina

Il *Coronary Drug Project* è stato il primo studio di outcome cardiovascolare con niacina. Pubblicato nel 1986 è il risultato di un follow-up di 15 anni (6,2 anni di trattamen-

to e 8,8 anni dopo il termine dello studio) su pazienti in prevenzione secondaria. Il trattamento con niacina alla dose di 3 g/d si è associato ad una riduzione della mortalità del 6,2% rispetto al placebo ($p=0,0004$) [38]. Similmente, nel piccolo studio *Stockholm Ischemic Heart Disease*, la mortalità si è ridotta del 7,8% ($p=0,035$) nel corso di 5 anni di trattamento con niacina e clofibrato rispetto al placebo [39]. L'effetto della niacina è stato confermato in studi arteriografici in cui è stata rilevata anche l'incidenza di eventi cardiovascolari, quali *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS), *HDL Atherosclerosis Treatment Study* (HATS) e *Armed Forces Regression Study* (AFREGS CHD), in cui il farmaco è stato associato a colestipolo, simvastatina e colestiramina+gemfibrozil, rispettivamente [40-42]. Infine, nel 2010 sono state pubblicate due distinte meta-analisi [43, 44]. La prima ha incluso studi di prevenzione secondaria, evidenziando nel gruppo trattato con niacina una riduzione significativa del rischio di rivascolarizzazione coronarica, infarto non fatale, ictus e attacco ischemico transitorio rispetto al placebo, con un effetto cumulativo borderline sulla mortalità cardiaca (-11,7%, $p=0,066$). La seconda ha incluso anche studi di prevenzione primaria, e ha confermato la riduzione significativa dell'incidenza di tutti gli eventi cardiovascolari maggiori e di ictus.

La niacina è stata testata in aggiunta alla terapia statinica nell'ambito di due grandi studi clinici pubblicati nel 2011 e nel 2014, rispettivamente. Nello studio *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH), pazienti in trattamento con simvastatina ed eventualmente ezetimibe hanno assunto niacina a rilascio prolungato 1,5-2 g/d o placebo [45]. Poiché l'assunzione di niacina si associa a flushing cutaneo, per mantenere il cieco sono stati somministrati 100 mg/d di niacina anche al gruppo placebo. Lo studio è stato interrotto dopo 3 anni per mancanza di efficacia, poiché l'incidenza dell'end point primario (primo evento tra mortalità cardiovascolare, infarto non fatale, ictus ischemico, ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e rivascolarizzazione coronarica o cerebrovascolare) era sovrapponibile tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con niacina. Come nel caso dei fibrati, l'analisi limitata al sottogruppo con trigliceridi >200 mg/dL e HDL-C <32 mg/dL ha evidenziato un possibile beneficio del trattamento con niacina (*hazard ratio* 0,74, $p=0,07$) [46]. Va sottolineato che l'aggiunta di 100 mg/d di niacina al placebo ha causato di per sé un aumento delle contrazioni di HDL-C pari al 9,8%. Tre anni più tardi, anche lo studio *Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS2-THRIVE) è stato interrotto prematuramente [47]. Di disegno simile ad AIM-HIGH, in questo caso la niacina a rilascio prolungato (2 g/d) è stata associata a laropirant (40 mg/d), un antagonista del recettore della prostaglandina D2. Questa molecola, che non è stata somministrata al gruppo placebo, è stata sviluppata allo scopo di ridurre il flushing cutaneo. Al momento dell'interruzione non è stata rilevata un'incidenza differente di infarto non fatale, ictus, rivascolarizzazione o mortalità cardiovascolare tra il gruppo trattato con niacina e il placebo. Inoltre, l'associazione niacina/laropirant ha comportato una maggiore incidenza di effetti collaterali a carico dell'omeostasi del glucosio, dell'apparato gastrointestinale e muscolo-scheletrico, oltre ad una maggior incidenza di infezioni, rispetto al placebo. Di conseguenza, la *Food and Drug Administration* ha sconsigliato l'associazione di niacina e statine per mancanza di evidenze a supporto del beneficio cardiovascolare [48].

Numerosi fattori possono contribuire a spiegare le discordanze tra i primi studi positivi e il fallimento di AIM-HIGH e HPS2-THRIVE, incluse differenze nelle popolazioni arruolate, nella dose e nella formulazione della niacina [22]. Per quanto riguarda lo studio HPS2-THRIVE, ad esempio, i soggetti arruolati presentavano al basale valori medi di trigliceridi pari a 127 mg/dL e di HDL-C pari a 49,6 mg/dL, a suggerire una non corretta identificazione del paziente che potrebbe trarre beneficio dal trattamento aggiuntivo con niacina. Inoltre, l'interpretazione dei risultati di questo studio è ulteriormente complicata dalla somministrazione di laropirant solo al gruppo trattato con niacina. Infatti, anche se laropirant non sembra alterare il metabolismo lipidico, potenzia l'effetto del trombossano A2 e potrebbe compromettere la funzionalità endoteliale [49, 50]. In entrambi gli studi, al fine di migliorarne la tollerabilità, la niacina è stata utilizzata in formulazione a rilascio prolungato e ad una dose più bassa rispetto

a quella dei primi studi. Analizzando la variazione dei lipidi plasmatici, mediamente più marcata in passato rispetto a quanto riscontrato in AIM-HIGH e HPS2-THRIVE, l'aumento della tollerabilità potrebbe essere stato ottenuto a scapito dell'efficacia [22]. Infine, nonostante il disegno sperimentale tendesse ad ottenere due gruppi di trattamento con uguale concentrazione plasmatica di LDL-C, tale obiettivo non è stato raggiunto. Pertanto, il ruolo della niacina per la prevenzione del rischio cardiovascolare nell'era delle statine non è stato definitivamente chiarito dagli studi condotti finora.

Inibitori di CETP

Il primo inibitore di CETP che ha raggiunto uno sviluppo di fase clinica avanzato è stato torcetrapib [51]. L'aumento di HDL-C osservato è risultato essere maggiore del 70%, con effetto dose-dipendente e accompagnato da una riduzione dei livelli di LDL-C del 20% quando somministrato in monoterapia o in associazione con statina [52]. Tuttavia, lo sviluppo di torcetrapib è stato interrotto per gli eventi avversi osservati nello studio *Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE), poiché nel braccio trattato con torcetrapib e atorvastatina si è osservato un aumento della mortalità per tutte le cause del 58% rispetto al braccio trattato con la sola atorvastatina [53]. In parallelo, tre diversi studi di *imaging* non hanno dimostrato nessun beneficio nella somministrazione di torcetrapib sulla progressione dello spessore medio-intimale carotideo [54,55] o sull'arteriosclerosi coronarica [56]. Esclusa una compromissione della funzionalità delle HDL [57,58], sono stati evidenziati diversi effetti *off-target* di torcetrapib che hanno causato un aumento della pressione arteriosa in media di 5 mmHg [59], quali l'aumentata sintesi di cortisolo, aldosterone [60] ed endotelina [61].

Il successivo inibitore di CETP, dalcetrapib, è una molecola di più modesta potenza; infatti, aumenta i livelli di HDL-C fino al 30% senza effetti su LDL-C [62]. Lo sviluppo clinico di questo farmaco nell'era post-torcetrapib ha fornito rassicurazioni sulla mancanza di eventi avversi [63, 64]. Tuttavia, lo studio di outcome cardiovascolare in pazienti con recente sindrome coronarica acuta, Dal-OUTCOMES, è stato interrotto per futilità; non si sono, infatti, riscontrate evidenze di associazione tra i livelli di HDL-C nei pazienti trattati ed eventi cardiovascolari [65]. Analisi *post hoc* di farmacogenomica hanno però evidenziato una riduzione del 39% di eventi cardiovascolari e regressione dell'ateroma a livello carotideo in pazienti portatori del genotipo AA del gene ADCY9 sul cromosoma 16 [66]. Questa osservazione ha portato all'avvio di un nuovo studio di outcome cardiovascolare con dalcetrapib su pazienti ad alto rischio con il genotipo AA del gene ADCY9 [67].

Evacetrapib e anacetrapib sono inibitori potenti di CETP, con una capacità di aumentare i livelli di HDL-C in modo dose-dipendente fino al 125% e 138% e di abbassare i livelli di LDL-C del 25–30% e 30–40%, rispettivamente [68,69]. Nonostante le profonde alterazioni del profilo lipidico, l'aggiunta di evacetrapib alle statine non ha causato un beneficio clinico, con il trial di outcome cardiovascolare *Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes* (ACCELERATE) interrotto per futilità [70]. In questo caso, le analisi di farmacogenomica non hanno dimostrato una relazione tra il genotipo ADCY9 e il beneficio cardiovascolare [71]. Nello studio *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification* (REVEAL), l'aggiunta di anacetrapib ad atorvastatina ha ridotto gli eventi cardiovascolari del 9% in 4 anni [72], ma per la natura lipofila della molecola è stato osservato un considerevole accumulo del farmaco nel tessuto adiposo. Questo effetto, associato al modesto beneficio clinico osservato, ha frenato l'approvazione del farmaco da parte delle agenzie regolatorie.

Una recente meta-analisi di 11 studi randomizzati controllati ha esaminato gli effetti degli inibitori di CETP sugli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e sulla mortalità per tutte le cause, evidenziando una riduzione non significativa del rischio di infarto del miocardio non fatale (-7%) e di morte per cause cardiovascolari (-8%) [73]. Pertanto, nonostante le promesse iniziali, gli inibitori di CETP hanno mostrato benefici cardiovascolari insufficienti a supporto del loro impiego.

HDL sintetiche

Ad oggi, l'unica opzione terapeutica realmente mirata ad aumentare i livelli circolanti di HDL è l'infusione diretta delle lipoproteine stesse, un'idea testata per la prima volta nel 1990 nel coniglio, in cui l'infusione settimanale di HDL si è associata ad una regressione significativa delle placche [75]. Sono ad oggi in fase di sviluppo HDL sintetiche (sHDL) che determinano un rapido aumento del *pool* endogeno di HDL con lo scopo di potenziare la rimozione di colesterolo dalle placche aterosclerotiche. Per tale motivo, il loro utilizzo potenziale è la stabilizzazione delle placche nel paziente con evento acuto mediante un'infusione endovenosa settimanale per 4-5 settimane [75]. Gli studi con sHDL condotti finora hanno come outcome la riduzione percentuale o assoluta del volume di placca, misurato mediante ultrasonografia intravascolare (IVUS). Nel primo studio, l'infusione di ETC-216, una sHDL contenente la variante apoA-I^{Milano}, ha causato una maggiore riduzione del volume di placca rispetto al gruppo placebo [76]. Tale beneficio non è però stato confermato con altre due sHDL contenenti apoA-I: CSL-111 e CER-001 [77, 78]. Tuttavia, una seguente ri-analisi ha evidenziato una significativa regressione di placca nei pazienti con stenosi maggiori trattati con CER-001 [79]. Recentemente, l'effetto di CER-001 e MDCO-216 (una riformulazione di ETC-216) è stato testato in aggiunta alla terapia statinica. In entrambi i casi, l'infusione di sHDL non ha causato un incremento della regressione di placca rispetto al placebo [80, 81].

Conclusioni

Non è ad oggi chiaro quale approccio farmacologico mirato al sistema HDL possa dare benefici cardiovascolari, in assenza di dati numericamente convincenti su pazienti con trigliceridi alti e HDL basse, già trattati con statine.

Nonostante i dati epidemiologici a supporto, gli studi di intervento mirati ad aumentare il colesterolo HDL non hanno generato dati conclusivi in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari. In anni recenti è stata posta molta attenzione alla funzionalità delle HDL; pertanto, a fronte di un aumento di HDL-C, andrebbe verificato che la loro capacità ateroprotettiva sia preservata o ancor meglio aumentata. In secondo luogo, i farmaci oggi a disposizione non aumentano in modo specifico le HDL, ma modificano il metabolismo lipidico nel suo complesso, rendendo difficile l'interpretazione dei dati. In ultimo, oggi il beneficio in termini di outcome cardiovascolare deve essere valutato in aggiunta alle statine, ma in molti casi i pazienti selezionati non presentano un profilo lipidico che li rende particolarmente idonei all'uso dei farmaci testati; infatti, in molti studi la riduzione degli eventi cardiovascolari è stata evidenziata solo nel sottogruppo con trigliceridi elevati e HDL basse.

Bibliografia

- [1] Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. High-density lipoprotein quantity or quality for cardiovascular prevention? *Curr Pharm Des.* 2010; 16(13): 1494–1503.
- [2] Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(10): 1724–1731.
- [3] Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med.* 1951; 11: 480–485.
- [4] Castelli WP, Anderson K, Wilson WP, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992;2(1-2):23–8.
- [5] Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation.* 1997; 96(7): 2128–2136.
- [6] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017; 38(32): 2478–2486.
- [7] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989; 79: 8–15.
- [8] Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke.* 2007; 38: 1104.
- [9] Shah PK, Amin J. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation.* 1992; 85: 1279.
- [10] Eichinger S, Pechenik NM, Hron G, et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation.* 2007; 115: 1609.
- [11] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012; 380(9841): 572–580.
- [12] Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, et al. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease and mortality, and possible adverse effects. *JACC.* 2012; 60(20): 2041–2048.
- [13] Khetarpal SA, Schjoldager KT, Christoffersen C, et al. Loss of Function of GALNT2 Lowers High-Density Lipoproteins in Humans, Nonhuman Primates, and Rodents. *Cell Metab.* 2016; 24(2): 234–245.

- [14] Zanon P, Khetarpal SA, Larach DB. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016; 351(6278): 1166–1171.
- [15] Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010; 466(7307): 707–713.
- [16] Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45(11):1274–1283.
- [17] Calabresi L, Gomaschi M, Simonelli S, et al. HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851(1): 13–18.
- [18] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Barter PJ, et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(1): 9–19.
- [19] Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014; 371(25): 2383–2393.
- [20] Soria-Flórido MT, Schröder H, Grau M, et al. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020; 302: 36–42.
- [21] Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Optimal pharmacotherapy to combat the atherogenic lipid triad. *Current Opinion in Cardiology*. 2011; 26: 403.
- [22] Superko HR, Zhao XQ, Hodis HN, Guyton JR. Niacin and heart disease prevention: Engraving its tombstone is a mistake. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 1309.
- [23] Nomura A, Won HH, Khera AV, et al. Protein-Truncating Variants at the Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene and Risk for Coronary Heart Disease. *Circ Res*. 2017; 121: 81.
- [24] Report of the Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet*. 1984; 2(8403): 600–604.
- [25] Manninen V, Elo MO, Frick MH et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*. 1988; 260: 641–651.
- [26] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 410–418.
- [27] Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(12): 1585–1591.
- [28] Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease *Circulation*. 2000; 102: 21–27.
- [29] Keech A, Simes RJ, Barter P. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849–1861.
- [30] Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 493–498.
- [31] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–1574.
- [32] Papademetriou V, Lovato L, Tsioufis C, et al. Effects of High Density Lipoprotein Raising Therapies on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, with or without Renal Impairment: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study. *Am J Nephrol*. 2017; 45: 136–145.
- [33] European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use: questions and answers on the review of medicines containing fibrates outcome of a procedure under article 31 of directive 2001/83/EC as amended. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fibrates_31/WC500098373.pdf.
- [34] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1875–1884.
- [35] Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates—a pooled meta-analysis. *Am J Ther*. 2010; 17: e182–e188.
- [36] Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMα) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 71.
- [37] Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018; 206: 80–93.
- [38] Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8: 1245.
- [39] Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988; 223: 405.
- [40] Brown G, Albers JJ, Fisher LD. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1289.
- [41] Brown GB, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1583.
- [42] Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 95.
- [43] Duggal JK, Singh M, Attri N, et al. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010; 15: 158–166.
- [44] Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 353–261.
- [45] The AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2255–2267.
- [46] Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 22: 1580.
- [47] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014; 371: 203.

- [48] FDA Federal Register. 2016. Available at: https://www.federalregister.gov/articles/2016/04/18/2016-08887/abbvie-inc-et-al-withdrawal-of-approval-of-indications-related-to-the-coadministration-with-statins?utm_content=previous&utm_medium=PrevNext&utm_source=Article.
- [49] Song WL, Stubbe J, Ricciotti E, et al. Niacin and biosynthesis of PGD₂ by platelet COX-1 in mice and humans. *J Clin Invest*. 2012;122:1459.
- [50] Cioni G, Mannini L, Liotta AA, et al. Detrimental effects of niacin/laropirant on microvascular reactivity and red cell deformability in patients with elevated lipoprotein(a) levels. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 433.
- [51] Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(3): 490–497.
- [52] Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004; 350(15): 1505–1515.
- [53] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357(21): 2109–2122.
- [54] Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007; 370(9582): 153–160.
- [55] Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356(16): 1620–1630.
- [56] Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(13): 1304–1316.
- [57] Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(5): 1132–1138.
- [58] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008; 118(24): 2506–2514.
- [59] Hermann M, Ruschitzka FT. The hypertension peril: lessons from CETP inhibitors. *Curr Hypertens Rep*. 2009; 11(1): 76–80.
- [60] Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ, et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol*. 2008; 154(7): 1465–1473.
- [61] Simic B, Hermann M, Shaw SG, et al. Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J*. 2012; 33(13): 1615–1624.
- [62] de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation*. 2002; 105(18): 2159–2165.
- [63] Luscher TF, Taddei S, Kaski JC, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2012; 33(7): 857–865.
- [64] Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2011; 378(9802): 1547–1559.
- [65] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2089–2099.
- [66] Tardif JC, Rheume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015; 8(2): 372–382.
- [67] Tardif JC, Dubé MP, Pfeffer MA, et al. Study design of Dal-GenE, a pharmacogenetic trial targeting reduction of cardiovascular events with dalcetrapib. *Am Heart J*. 2020; 222: 157–165.
- [68] Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 306(19): 2099–2109.
- [69] Bloomfield D, Carlson GL, Sapre A, et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J*. 2009; 157(2): 352–360 e2.
- [70] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(20): 1933–1942.
- [71] Nissen SE, Pillai SG, Nicholls SJ, et al. ADCY9 genetic variants and cardiovascular outcomes with evacetrapib in patients with high-risk vascular disease: a nested case-control study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(5): 401–408.
- [72] REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Chen F, Sammons E, et al. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)-A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2017; 187: 182–190.
- [73] Taheri H, Filion KB, Windle SB, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2020; 145(4): 236–250.
- [74] Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest*. 1990; 85(4): 1234–1241.
- [75] Krause BR, Remaley AT. Reconstituted HDL for the acute treatment of acute coronary syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2013; 24: 480.
- [76] Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(17): 2292–2300.
- [77] Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(15): 1675–1682.
- [78] Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(46): 3277–3286.
- [79] Kataoka Y, Andrews J, Duong M, et al. Regression of coronary atherosclerosis with infusions of the high-density lipoprotein mimetic CER-001 in patients with more extensive plaque burden. *Cardiovasc Diag Ther*. 2017; 7: 252.
- [80] Nicholls SJ, Puri R, Ballantyne CM, et al. Effect of Infusion of High-Density Lipoprotein Mimetic Containing Recombinant Apolipoprotein A-I Milano on Coronary Disease in Patients With an Acute Coronary Syndrome in the MILANO-PILOT Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 806.
- [81] Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, et al. Effect of Serial Infusions of CER-001, a Pre-β High-Density Lipoprotein Mimetic, on Coronary Atherosclerosis in Patients Following Acute Coronary Syndromes in the CER-001 Atherosclerosis Regression Acute Coronary Syndrome Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 815.