

## Highlight dall'XI Congresso Nazionale SITECS

L'XI Congresso Nazionale della Società di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS) si è svolto a Milano dal 19 al 21 ottobre. Dopo il successo delle precedenti edizioni, anche il Congresso di questo anno si è aperto con una giornata pregressuale, organizzata in collaborazione con SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) Regione Lombardia, dedicata alla ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi, e che ha visto la partecipazione attiva di giovani ricercatori.

La prima giornata ha anche fornito l'occasione per fare il punto sulle potenzialità e sulle prospettive della ricerca scientifica nel nostro Paese, sia dal punto di vista dell'università, con l'intervento del dottor Angelo Casertano, Direttore Servizi per la Ricerca dell'Università degli Studi di Milano, sia dal punto di vista della sanità pubblica, con il contributo del dottor Luca Del Gobbo, Assessore all'Università, Ricerca ed Open Innovation di Regione Lombardia, che da quello dei finanziatori, con la partecipazione del dottor Carlo Mango, Direttore Area Scientifica e Tecnologica di Fondazione Cariplo. In quest'ottica, quest'anno, nelle sessioni congiunte SISA Regione Lombardia, SITECS e Fondazione CARIPLO, sono stati presentati progetti finanziati da Fondazione CARIPLO nel periodo 2014-2016.

Come di consueto, il Congresso Nazionale SITECS ha dato ampio spazio alle più recenti evidenze emerse nell'area cardiovascolare. In tema di prevenzione cardiovascolare, la riduzione del colesterolo LDL resta l'obiettivo primario degli approcci terapeutici. La recente introduzione sul mercato di farmaci in grado di portare a riduzioni molto consistenti della colesterolemia LDL, quali gli anticorpi monoclonali degli inibitori di PCSK9, ha sollevato perplessità circa gli aspetti di sicurezza associati a livelli tanto bassi di LDL. Sebbene non vi siano ancora dati a lungo termine relativi alle terapie farmacologiche, i dati a breve termine e le evidenze emerse dall'osservazione di soggetti con livelli geneticamente ridotti di colesterolo LDL non hanno finora

mostrato particolari problematiche di sicurezza. Per quanto riguarda il colesterolo HDL, sebbene nota la correlazione tra bassi livelli e aumento del rischio cardiovascolare, resta da dimostrare l'efficacia dell'innalzamento farmacologico dei livelli di HDL, almeno su una popolazione con concentrazioni basali non particolarmente basse, dopo la conclusione del programma di ricerca su anacetrapib, ultimo inibitore della proteina di trasferimento degli esteri di colesterolo (CETP) ancora in studio, e la decisione da parte dell'azienda di non presentare la domanda di approvazione all'immissione in commercio.

Il congresso ha anche dato spazio all'approfondimento degli aspetti fisiopatologici, diagnostici e terapeutici di due alterazioni lipidiche geneticamente determinate, quali l'ipercolesterolemia familiare (FH) e il deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D). La prima è un disordine ereditario in cui alterazioni geniche portano ad un aumento dei livelli plasmatici del colesterolo LDL. È la più comune tra le condizioni ereditarie a trasmissione autosomica co-dominante, con una frequenza della forma eterozigote stimata in circa 1/200-1/250 nella popolazione generale. Gli elevati livelli di c-LDL in soggetti FH sono causati da una rimozione assente o ridotta delle LDL dalla circolazione, che può essere dovuta ad assenza o a ridotta funzione del recettore LDL, risultanti da mutazioni nei geni che codificano per il recettore o per altre molecole coinvolte nella sua funzione o nel suo metabolismo. Nei soggetti con FH, il colesterolo in eccesso si deposita preferenzialmente in tessuti come cute, tendini e arterie, producendo lesioni caratteristiche, come xantomi, xantelasmi, arco corneale e placche ateromatose a livello delle pareti vascolari. Una diagnosi tempestiva di FH è fondamentale perché vengano avviati il prima possibile un corretto stile di vita e un'appropriata terapia ipolipemizzante al fine di prevenire le complicanze cardiovascolari.

La LAL-D è una patologia che appartiene al gruppo delle malattie rare, ma con una frequenza probabilmente sottostimata poiché di difficile diagnosi in quanto, almeno nella forma adulta, la sua manifestazione clinica può essere confusa con altre patologie molto più comuni come l'ipercolesterolemia o patologie a carico del

fegato (steatosi o cirrosi epatica). È una malattia congenita, trasmessa in modo autosomico recessivo, causata da una mutazione del gene LIPA, che regola l'attività della lipasi acida lisosomiale (LAL). Si può presentare in due forme: la più grave, malattia di Wolman, porta a morte il paziente entro il primo anno di vita, mentre la forma meno severa (malattia da accumulo di esteri di colesterolo o CESD) può manifestarsi nell'età adulta, con gravità differente in relazione all'attività enzimatica residua. Anche in questo caso una corretta diagnosi è fondamentale, data la possibilità di un trattamento farmacologico sostitutivo efficace nella normalizzazione della funzionalità epatica e nel miglioramento del quadro lipidico.

Nel contesto dei fattori di rischio cardiovascolare, una presentazione ha riguardato la lipoproteina (a), una lipoproteina a bassa densità, simile alle più note LDL, sintetizzata dal fegato e costituita dal legame tra apolipoproteina B e apolipoproteina(a). I livelli di Lp(a) mostrano una notevole variabilità interindividuale, risultano geneticamente determinati e dipendono prevalentemente dal genotipo apo(a). Lp(a) svolge un ruolo importante nella patogenesi del danno vascolare, provocando sia degenerazione aterosclerotica che trombosi. La determinazione dei livelli di Lp(a) ha assunto sino ad ora un valore soprattutto speculativo, sia per i limiti legati alla variabilità della metodica di analisi, che per la scarsa responsività di Lp(a) ai diversi approcci terapeutici, dietetici o farmacologici. Tuttavia la misurazione dei livelli di Lp(a) rappresenta un'opzione da considerare nella pratica clinica e nella valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari del paziente.

Il congresso ha inoltre ospitato un simposio congiunto AMD (Associazione Medici Diabetologi), SID (Società Italiana di Diabetologia), SISA, SITECS, in cui sono state trattate tematiche inerenti la medicina di genere. Da un lato, è stato affrontato il tema delle dislipidemie, delle comorbidità ad esse associate e del loro trattamento da un'ottica di differenze di genere. Dall'altro, sono state descritte potenzialità e criticità della pianificazione della gravidanza in una donna affetta da diabete, oltre alle problematiche inerenti il diabete gestazionale.

Il programma ha anche previsto la discussione



delle potenzialità dei database amministrativi nella valutazione del valore del farmaco e del ruolo della medicina di base nell'ottimizzazione della gestione del paziente.

Gli studi osservazionali, in particolare quelli che utilizzano i database sanitari di grandi dimensioni, possono essere utilizzati a scopi di ricerca, ma con i limiti di flussi informativi pensati essenzialmente per scopi di tipo amministrativo. D'altra parte, la raccolta dei dati da parte dei medici nelle cartelle cliniche elettroniche richiede attualmente, almeno nella realtà nazionale, un processo di uniformazione e standardizzazione. L'integrazione di queste fonti ha però un enorme potenziale nell'integrare i risultati degli studi randomizzati, valutando l'efficacia del trattamento in pazienti che si incontrano nella pratica clinica quotidiana.

Infine, una sessione è stata dedicata alla misurazione dell'*intima-media thickness* (IMT) carotideo e al suo ruolo come marcatore subclinico di patologia. Le evidenze concordano nel sostenere che un aumentato IMT possa costituire un valido predittore di complicanze di tipo coronarico e cerebrovascolare. Va tuttavia considerato che l'associazione non è lineare, bensì si osserva una maggior pendenza della curva di rischio a valori di IMT più bassi. Inoltre, studi recenti hanno mostrato risultati contrastanti in merito al valore della valutazione seriale dell'IMT carotideo; infatti se da una parte valutare il tratto a più rapida progressione permette una migliore riclassificazione del rischio cardiovascolare individuale, ampie metanalisi hanno rivalutato negativamente il valore prognostico della progressione nel tempo dell'IMT in funzione dei fattori di rischio classici. Pertanto, le attuali linee guida europee sostengono che la valutazione dell'IMT vada integrata con l'indagine e definizione della placca aterosclerotica (comunemente riconosciuta per valori superiori a 1,3 mm dalla valutazione ecografica in proiezione longitudinale), al fine di aumentare la sensibilità nella definizione di danno d'organo extracardiaco. Questo potrebbe aiutare ad individuare, tra soggetti valutati dagli algoritmi tradizionali come a rischio cardiovascolare medio-basso, delle priorità di intervento.

**Manuela Casula, Alberico L. Catapano**  
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale