


Il controllo della colesterolemia LDL nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari



NUTRITION FOUNDATION
OF ITALY



Il controllo della colesterolemia LDL nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari

A cura di
NUTRITION FOUNDATION OF ITALY

Questo fascicolo è stato realizzato grazie a un contributo incondizionato di **VIATRIS**
Lo sponsor non ha in alcun modo partecipato alla stesura e alla revisione finale del documento

Questo fascicolo riprende e amplia i contenuti dall'articolo:

LDL-cholesterol control in the primary prevention of cardiovascular diseases:

An expert opinion for clinicians and health professionals. Nutr Metab Cardiovasc Dis.

Published online: October 13, 2022

Autori:

Andrea Poli^a, Alberico L. Catapano^{b,c}, Alberto Corsini^b, Enzo Manzato^d, José Pablo Werba^e, Gabriele Catena^f, Irene Cetin^g, Arrigo F.G. Cicero^h, Andrea Cignarellaⁱ, Furio Colivicchi^j, Agostino Consoli^k, Francesco Landi^l, Maurizio Lucarelli^m, Dario Manfredottoⁿ, Walter Marrocco^o, Damiano Parretti^p, Pasquale Perrone Filardi^q, Angela Pirillo^{c,r}, Giorgio Sesti^s, Massimo Volpe^t, Franca Marangoni^a

^a*NFI - Nutrition Foundation of Italy, Milano*

^b*Dipartimento di Farmacologia e Scienze Biomolecolari, Università di Milano*

^c*Centro per lo Studio delle Dislipidemie, IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni*

^d*Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova; SISA – Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi*

^e*Unità di Prevenzione dell'Aterosclerosi Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano*

^f*SISMED – Società Italiana Scienze Mediche*

^g*Dipartimento Gestionale “Donna, Mamma e Neonato” Ospedale Buzzi, Milano; SIGO – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia*

^h*Centro di Ricerca sull'Ipertensione e sul rischio Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, IRCCS AOU di Bologna; SINut – Società Italiana di Nutraceutica*

ⁱ*Dipartimento di Medicina, Università di Padova; Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere*

^j*Divisione di Cardiologia Clinica, Ospedale San Filippo Neri, Roma; ANMCO – Associazione Nazionale Medici Cardiologico Ospedalieri*

^k*Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio, Chieti; SID – Società Italiana di Diabetologia*

^l*Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCSS, Roma; SIGG – Società Italiana di Geriatria e Gerontologia*

^m*SNaMID – Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale*

ⁿ*Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma; FADOI – Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti*

^o*SIMPeSV- Società Italiana di Medicina di Prevenzione e Stili di Vita; FIMMG – Federazione Italiana Medici di Medicina Generale*

^p*SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie*

^q*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II di Napoli; SIC – Società Italiana di Cardiologia*

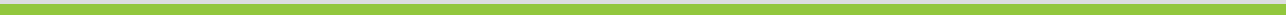
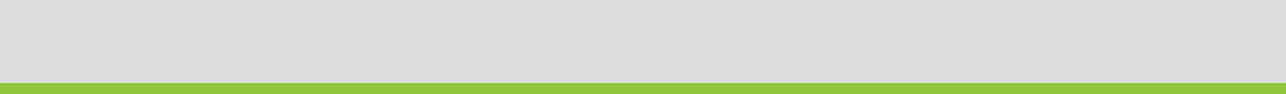
^r*Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo*

^s*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università La Sapienza di Roma; SIMI – Società Italiana di Medicina Interna*

^t*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università La Sapienza di Roma; SIPREC – Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare*

Sommario

Introduzione	5
Come va inquadrato clinicamente il paziente in prevenzione primaria?	6
Come si può stimare il rischio cardiovascolare del paziente e utilizzarne il valore per decidere se intervenire sul colesterolo LDL?	7
Qual è il ruolo del colesterolo HDL nella stima del rischio e nella gestione clinica?	9
Quali fattori possono contribuire alla stima del rischio del paziente, oltre a quelli presenti nelle carte e nelle funzioni di rischio?	9
Disponiamo di marcatori genetici che permettano di migliorare la stima del rischio cardiovascolare?	12
Quanto è rilevante l'esposizione cumulativa al colesterolo LDL nel tempo, rispetto alla determinazione singola per la valutazione del rischio cardiovascolare?.....	13
Quale ruolo può avere, in prevenzione primaria, una valutazione preliminare non invasiva del circolo arterioso?.....	14
È possibile identificare soggetti a rischio più elevato, rispetto alla stima SCORE, per i quali suggerire target più aggressivi?	15
Quali sono i principali gruppi di popolazione che potrebbero richiedere una gestione specifica del rischio cardiovascolare?.....	16
Come posso intervenire sui livelli di colesterolo LDL una volta che ho definito con sufficiente precisione il livello di rischio cardiovascolare?.....	18
Quali sono le possibilità e quali i limiti dell'approccio dietetico, combinato con un adeguato stile di vita attivo, nel controllo del colesterolo LDL?	20
Quando si può considerare di suggerire un integratore o un alimento funzionale per il controllo del colesterolo LDL?.....	22
Quando è opportuno suggerire un farmaco (o una combinazione di farmaci) ad azione ipocolesterolemizzante?.....	24
Come si può ottimizzare l'adesione del paziente alla terapia?	26
Conclusioni	28
Bibliografia	30





Introduzione

Il controllo dei livelli plasmatici del colesterolo legato alle lipoproteine LDL svolge un ruolo determinante, ben documentato, nella comparsa di eventi cardiovascolari nei soggetti senza storia personale di queste patologie, e quindi in prevenzione primaria.

D'altra parte, non pochi aspetti degli interventi da adottare in questo specifico contesto preventivo, nel quale, vale la pena di ricordarlo, si osserva la maggior parte degli eventi clinici su base aterosclerotica¹, sono tuttora oggetto di dibattito, anche perché la letteratura scientifica relativa al ruolo del controllo del colesterolo LDL nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari è più limitata, e meno conclusiva, rispetto a quella disponibile per la prevenzione secondaria.

Questo documento intende quindi affrontare, in modo per quanto possibile

sistematico, la gestione clinica del colesterolo LDL, quando sia elevato, nei soggetti senza storia personale di malattie cardiovascolari: con tale obiettivo, e per cercare di fornire risposte ai quesiti tuttora aperti in questo importante ambito della medicina preventiva, ci si è basati innanzitutto sulle conclusioni *evidence-based* fornite dalla letteratura scientifica, dando tuttavia spazio anche alle opinioni condivise dal panel degli autori. Il documento, che si configura pertanto come una Expert Opinion, è stato redatto secondo un formato domanda-risposta, che ci auguriamo di più agevole consultazione.

L'ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote non è stata considerata, in quanto i pazienti portatori di questa patologia vanno preferibilmente riferiti a un centro specializzato.



Come va inquadrato clinicamente il paziente in prevenzione primaria?

L'approccio al paziente in prevenzione primaria deve prevedere sia una valutazione clinica dettagliata e sia una stima del suo rischio cardiovascolare, necessaria per poter definire l'obiettivo del colesterolo LDL da raggiungere, secondo le

indicazioni delle attuali linee guida² e decidere di conseguenza l'eventuale intervento terapeutico da adottare. Nel box è rappresentato uno schema da seguire per l'anamnesi e la valutazione biochimica e clinica del profilo di rischio del paziente.

Anamnesi. Ricercare una storia familiare di ipercolesterolemia (considerare il Dutch Lipid Clinic Network score per identificare una probabile o possibile FH, da riferire a un centro specializzato) e l'età di esordio dell'ipercolesterolemia; considerare anche la corrispondenza temporale con eventuali terapie farmacologiche o con la comparsa di specifiche patologie, per identificare forme iatrogene o secondarie. Esplorare in dettaglio la presenza di una anamnesi familiare positiva per eventi coronarici e/o cardiovascolari precoci (prima dei 55 anni per gli uomini e dei 65 anni per le donne), soprattutto nei genitori, nei figli, nei fratelli e nelle sorelle. Rilevare eventuali condizioni personali o patologiche che si possono associare a un aumento del rischio cardiovascolare su base non lipidica (ad es.: artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, insufficienza renale cronica, obesità, sindrome delle apnee notturne ostruttive, depressione, isolamento sociale o deprivazione, ecc).

Esame obiettivo. Ricercare la presenza di arco corneale precoce e/o di xantomi tendinei (nei tendini del dorso delle mani e negli achillei) per identificare una possibile FH. Ricercare la presenza di soffi valvolari o vascolari o l'iposfigmia o assenza di polsi periferici.

Esami di laboratorio. Il profilo lipidemico di routine include le determinazioni, dei livelli plasmatici di colesterolo totale e HDL e dei trigliceridi. Il colesterolo LDL può essere stimato direttamente o calcolato con la formula di Friedewald (o con altre varianti) per valori della trigliceridemia fino a 400 mg/dL; il colesterolo non-HDL si ottiene per semplice differenza (colesterolo totale – colesterolo HDL). Non si raccomanda di inserire negli esami di laboratorio la determinazione dei livelli plasmatici dell'apoB, mentre è invece suggerita la determinazione, con tecniche ad alta sensibilità, dei livelli della proteina C reattiva (PCR-hs). Anche i livelli circolanti della lipoproteina (a), o Lp(a), possono essere utilmente misurati almeno in una singola occasione nel corso della vita. Ciò è in genere sufficiente, perché i livelli di questa lipoproteina non si modificano significativamente nel tempo, per la preminente componente genetica che li caratterizza. Con l'obiettivo di accertare o escludere la presenza di forme secondarie di ipercolesterolemia vanno determinati anche la glicemia e gli indicatori di funzionalità renale, tiroidea ed epatica.

Diagnostica vascolare non invasiva. L'esplorazione non invasiva dell'albero vascolare nel paziente in prevenzione primaria è utile per escludere la presenza di malattia aterosclerotica conclamata (nel qual caso il paziente è da considerarsi in prevenzione secondaria e non sono più utilizzabili le carte per il calcolo del rischio cardiovascolare), o eventualmente per riclassificare il suo livello del rischio cardiovascolare. La tecnica di indagine ad oggi più largamente disponibile ed esente da controindicazioni è l'ecografia vascolare, in particolare dei grossi vasi addominali, delle femorali e delle carotidi. Altre tecniche (valutazione del calcio coronarico, angiografia coronarica con tomografia computerizzata) si stanno diffondendo, ma la loro disponibilità sul territorio può non essere capillare, e i costi e la somministrazione di radiazioni invece elevati.



Come si può stimare il rischio cardiovascolare del paziente e utilizzarne il valore per decidere se intervenire sul colesterolo LDL?

La stima del rischio cardiovascolare rappresenta il punto di partenza per una corretta classificazione del paziente e per individuare l'approccio terapeutico più adatto. Le carte del rischio rappresentano lo strumento probabilmente più utilizzato per la determinazione del rischio cardiovascolare; esse sono state elaborate utilizzando un numero limitato di variabili, rappresentate dai fattori di rischio maggiormente predittivi.

Questa scelta avrebbe dovuto facilitare la diffusione e l'applicazione delle carte, pur limitandone probabilmente l'accuratezza. I dati disponibili indicano, tuttavia, che le carte del rischio sono state utilizzate per il calcolo del rischio cardiovascolare in un numero esiguo di pazienti (meno del 5% in Italia).

Le carte del rischio sviluppate nell'ambito del progetto SCORE (Systematic COroinary Risk Evaluation), che stimano il ri-

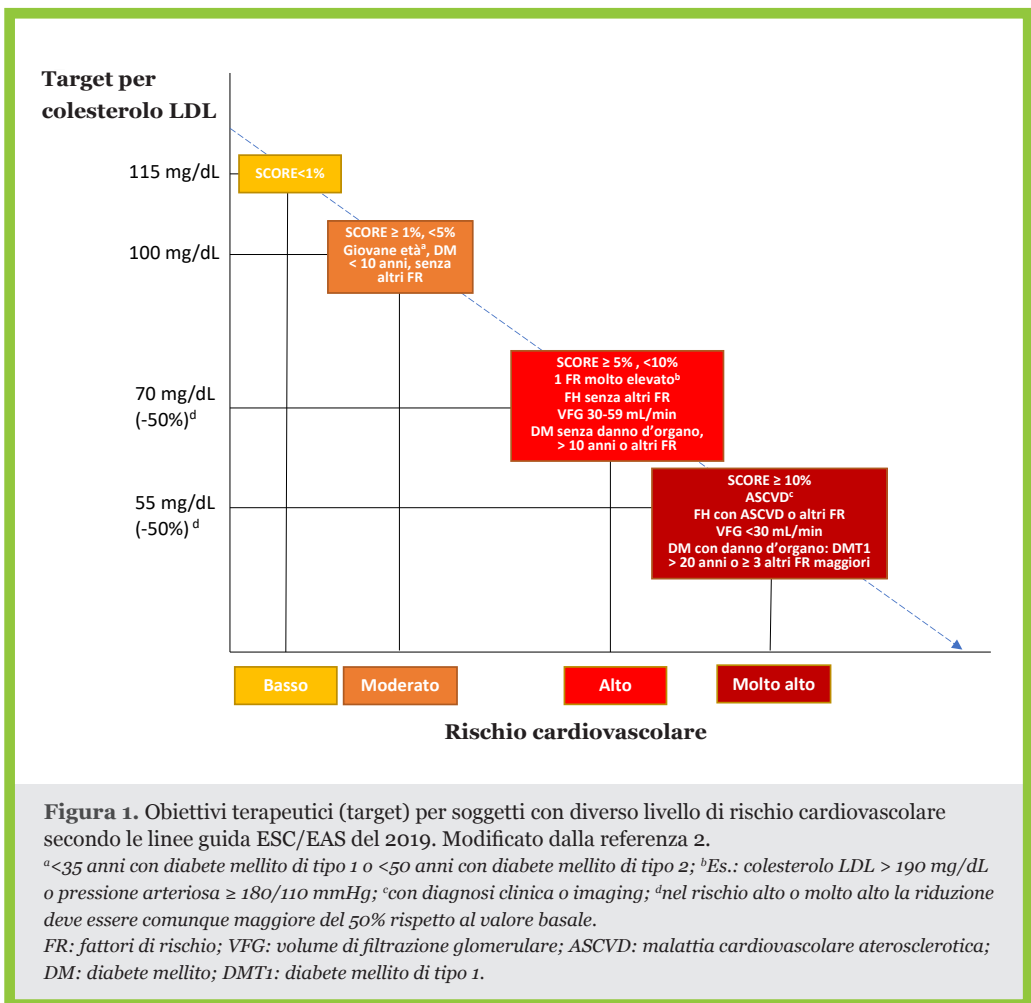
schio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni, rappresentano probabilmente il miglior strumento disponibile in Europa per la stima del rischio cardiovascolare². Recentemente è stato presentato SCORE-2, un algoritmo aggiornato che include nella stima gli eventi sia fatali e sia non fatali³. In questo documento si fa tuttavia riferimento alle carte del progetto SCORE, per consentire di interfacciarsi con gli obiettivi terapeutici fissati dalle linee guida delle

La stima del rischio cardiovascolare rappresenta il punto di partenza per una corretta classificazione del paziente e per individuare l'approccio terapeutico più adeguato

Società europee di cardiologia e dell'aterosclerosi (ESC/EAS) (**Figura 1**).

È opinione di questo panel che la stima del rischio cardiovascolare possa essere migliorata integrando nello stesso processo di stima alcuni fattori di rischio il cui ruolo predittivo emerge con sufficiente chiarezza dalla letteratura più recente. Alcuni di questi fattori verranno valutati nelle sezioni successive di questo documento.

I livelli di colesterolo HDL sono da considerare un marcatore del rischio cardiovascolare, ma non l'obiettivo di interventi correttivi quando i livelli stessi non siano ottimali





Qual è il ruolo del colesterolo HDL nella stima del rischio e nella gestione clinica del paziente?

Negli studi di carattere epidemiologico si osserva una chiara correlazione inversa tra livelli plasmatici di colesterolo HDL e rischio cardiovascolare, che per lungo tempo ha fatto ipotizzare che elevati livelli di colesterolo HDL potessero svolgere un diretto ruolo protettivo; i più recenti studi, tuttavia, hanno mostrato che tale relazione inversa esiste solo fino a livelli di colesterolo HDL pari a 70-90 mg/dL, al di sopra dei quali il rischio cardiovascolare si muoverebbe invece in parallelo con i valori dello stesso colesterolo HDL⁴. Studi di randomizzazione mendeliana hanno inoltre escluso un effetto causale diretto delle variazioni del colesterolo HDL sul livello del rischio cardiovascolare:

un dato ulteriormente confermato dai risultati degli studi di intervento randomizzati, che hanno documentato come l'aumento del colesterolo HDL indotto mediante trattamenti farmacologici di varia natura, non abbia in genere prodotto una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.

Questo complesso di evidenze suggerisce che i livelli del colesterolo HDL siano da considerare un marcatore del rischio (il colesterolo HDL contribuisce infatti certamente alla stima del rischio cardiovascolare, come dimostra la sua presenza nelle carte del rischio attualmente utilizzate), ma non l'obiettivo di interventi correttivi quando i livelli stessi non siano ottimali.



Quali fattori possono contribuire alla stima del rischio del paziente, oltre a quelli presenti nelle carte e nelle funzioni di rischio?

Dalla letteratura scientifica emerge l'esistenza di numerosi fattori, modificabili o non modificabili, che non sono inclusi nelle attuali carte di rischio, ma che potrebbero essere inseriti nel processo di stima del rischio cardiovascolare per il loro contributo potenzialmente di interesse. Sulla base delle evidenze disponibili, vanno considerati importanti i livelli plasmatici elevati di apolipoproteina B-100 (apoB-100), colesterolo non-HDL, della lipoproteina (a), o Lp(a), proteina C reattiva

(PCR-hs), nonché la familiarità per eventi coronarici prematuri.

ApoB-100 e colesterolo non-HDL

L'apoB-100 è la principale apolipoproteina presente nelle LDL. La valutazione dei suoi livelli plasmatici consente una stima più accurata del numero di particelle lipoproteiche contenenti apoB-100, rispetto alla determinazione dei livelli del colesterolo LDL (ogni LDL contiene infatti una singola molecola di apoB-100). I livelli plasmatici del colesterolo

non-HDL, che possono essere facilmente calcolati sottraendo al colesterolo totale la quota relativa al colesterolo HDL, forniscono invece una stima accurata della quantità complessiva di colesterolo contenuto nelle lipoproteine contenenti apoB, considerate aterogene. La sua determinazione rappresenta il parametro lipidico principale per la stima del rischio cardiovascolare nelle carte SCORE-2.

Le linee guida ESC/EAS raccomandano di misurare i livelli di apoB-100 e di colesterolo non-HDL in particolari gruppi di individui (con livelli elevati di trigliceridi, diabete mellito, obesità, sindrome metabolica o livelli di colesterolo LDL molto bassi)². È presumibile che, in tempi brevi, i livelli plasmatici dell'apoB-100 sostituiranno quelli del colesterolo LDL nella stima del rischio cardiovascolare; gli obiettivi terapeutici (target) verranno di conseguenza probabilmente ridefiniti in termini di livelli plasmatici dell'apoB-100. Nella preparazione di questo documento si è tuttavia ritenuto che, fintanto che questo processo non sarà completato, il parametro di riferimento per il profilo lipidico rimanga il colesterolo LDL, la cui correlazione con l'apoB-100 può essere considerata più che accettabile. La determinazione dei livelli plasmatici di apoB-100, secondo questo panel, non è di conseguenza attualmente necessaria per la stima e la gestione del rischio dei pazienti in prevenzione primaria.

Familiarità per eventi cardiovascolari precoci

Il ruolo predittivo di una storia familiare positiva per malattie cardiovascolari, che

si considerano precoci se hanno colpito individui maschi di età inferiore a 55 anni o donne di età inferiore ai 65 anni, è ben noto: se documentata in parenti di primo grado, aumenta il rischio cardiovascolare di circa due volte. Una raccolta della sua storia familiare di eventi cardiovascolari è pertanto di grande importanza per ottenere un'accurata definizione del rischio cardiovascolare di un paziente.

Se documentata in parenti di primo grado, la familiarità cardiovascolare aumenta di circa due volte il rischio di eventi di questa natura

Lipoproteina (a)

Lp(a) è una lipoproteina simile alle LDL, caratterizzata dalla presenza di una apolipoproteina specifica, denominata (a), legata in modo covalente all'apoB. Lp(a) unisce alla capacità delle LDL di infiltrare la parete arteriosa, portando alla formazione della placca aterosclerotica, un possibile effetto di natura pro-trombotica, derivante dalle sue analogie strutturali con il plasminogeno. Poiché i livelli di Lp(a) sono in larga parte geneticamente determinati, le attuali linee guida raccomandano la misurazione dei livelli di Lp(a) almeno una volta nella vita², per identificare individui con livelli uguali o superiori a 50 mg/dL, che conferiscono un significativo aumento del rischio car-

diovascolare. Va ricordato che i soggetti con livelli molto elevati di Lp(a) (>180 mg/dL) hanno un rischio cardiovascolare comparabile a quello conferito dall'ipercolesterolemia familiare.

Proteina C reattiva determinata mediante tecniche ad alta sensibilità

PCR-hs è un marcatore del livello di attività dei fenomeni infiammatori nell'organismo. Gli studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato l'assenza di un nesso di causalità tra i livelli di PCR-hs nel plasma e l'incidenza di eventi cardiovascolari; va quindi considerata un marcatore utile per migliorare la stima del rischio cardiovascolare, ma non un obiettivo del trattamento. Un valore di PCR-hs maggiore di 0,3 mg/dL si associa, secondo la maggior parte delle evidenze disponibili, a un aumento del rischio cardiovascolare del 50-100% rispetto a valori minori di 0,1 mg/dL⁵.

Fattori di rischio non convenzionali

Recentemente sono stati descritti e caratterizzati alcuni fattori di rischio che pos-

Fattori quali l'inquinamento ambientale, il livello soggettivo di stress, la qualità del sonno e lo status socioeconomico sono importanti determinanti del rischio cardiovascolare

sono essere definiti non convenzionali o non metabolici, tra i quali l'inquinamento ambientale, il livello soggettivo di stress, la qualità del sonno e lo status socioeconomico. Il reale ruolo predittivo di questi fattori deve essere ancora definito con certezza, ma l'aumento del rischio associato alla loro presenza può essere considerato accertato. Alcuni di essi non sono modificabili a seguito di uno specifico intervento, mentre altri possono invece essere modificati, ma non esiste per ora la dimostrazione che questo possa avere un impatto favorevole sul rischio cardiovascolare.

- ✓ L'inquinamento atmosferico, ovvero presenza nell'aria di particelle fini (*particulate matter 2.5*, o PM_{2.5}), ozono, diossido di azoto, composti organici e altri prodotti della combustione di prodotti fossili si associa in modo certo, attraverso meccanismi biologici ancora da definire, con un aumento della mortalità cardiovascolare⁶, che raddoppierebbe in particolare per livelli di PM_{2.5} superiori a 1 mg/m³.
- ✓ La percezione di un alto livello di stress soggettivo è stata associata a un aumentato rischio cardiovascolare di per sé, anche se spesso coesiste con altre condizioni di rischio quali un basso livello socioeconomico o il fumo di sigaretta. Trattandosi tuttavia di una condizione difficile da valutare clinicamente e non essendo compiutamente noti i meccanismi biologici sottostanti, solo ora le linee guida cliniche stanno iniziando a riconoscere lo stress, spesso definito psicosociale, come un fattore di rischio cardiovas-

scolare indipendente⁷. Secondo un recente documento dell'American Heart Association l'aumento del rischio cardiovascolare associato a un livello di stress percepito come elevato oscilla tra il 30% e il 110%.

- ✓ Insonnia e disturbi del sonno sono associati a un aumentato rischio di ipertensione, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, aritmie e rischio e/o mortalità cardiovascolare⁸. Le alterazioni del respiro durante il sonno, e soprattutto la sindrome delle apnee notturne, caratterizzano poi alcuni pazienti (in particolare obesi o in sovrappeso) che sono esposti a un maggior rischio di complicanze cardiovascolari. A un sonno di qualità non adeguata si associa un aumento del rischio cardiovascolare del 25-30% circa, rispetto a un sonno di qualità invece ottimale.
- ✓ Un basso stato socioeconomico sem-

bra correlato a un aumentato rischio cardiovascolare, anche se il suo contributo in tal senso non è ancora del tutto definito⁹. L'incremento del rischio cardiovascolare associato a un basso status socioeconomico è in larga parte indipendente dai fattori di rischio tradizionali, che sono spesso a un livello meno favorevole nei soggetti con bassa condizione socioeconomica.

Le informazioni su questi fattori di rischio non sono sempre semplici da ottenere, sia per le difficoltà per il medico di conoscere alcuni parametri (livelli di inquinamento dell'aria e del suolo, inquinamento acustico, ecc.), sia per la difficoltà di quantificare in modo obiettivo e riproducibile aspetti quali la qualità del sonno, il livello di stress o di disagio economico. È tuttavia opinione di questo panel che la raccolta di queste informazioni possa contribuire a migliorare in modo significativo la stima del rischio cardiovascolare in specifici gruppi di pazienti.



Disponiamo di marcatori genetici che permettano di migliorare la stima del rischio cardiovascolare?

La genetica molecolare e la farmacogenetica possono svolgere un ruolo chiave nella diagnosi, nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Negli ultimi due decenni si è assistito a notevoli progressi in questo settore, con l'identificazione di nuovi geni e di loro varianti che possono essere utilizzati per migliorare la stima del rischio car-

diovascolare, o per prevedere la risposta a variazioni dello stile di vita o a un determinato trattamento farmacologico¹⁰. Tuttavia, la complessità delle interazioni gene-gene, gene-ambiente e gene-terapia è elevata, e può modificare anche sostanzialmente l'impatto previsto di un gene sul rischio cardiovascolare.

La genetica molecolare ha consentito

inoltre l'identificazione di un elevato numero di polimorfismi genici associati causalmente alla malattia cardiovascolare, che sono stati utilizzati per sviluppare score genetici che possono rappresentare importanti strumenti per lo screening, la diagnosi e la terapia nel singolo individuo. La loro applicazione nella pratica clinica è tuttavia ancora complessa, in termini sia di costi che di interpretazione del risultato.

Per tali motivi, la raccolta di informazioni dettagliate sulla storia familiare di eventi cardiovascolari può essere per ora considerata funzionalmente analoga alla valutazione del rischio cardiovascolare

su base genetica, anche se è ragionevole ipotizzare un sempre maggior impiego degli score genetici in futuro.

La raccolta di informazioni dettagliate sulla storia familiare di eventi cardiovascolari può per ora essere considerata analoga alla valutazione del rischio su base genetica



Quanto è rilevante l'esposizione cumulativa al colesterolo LDL nel tempo, rispetto alla determinazione singola per la valutazione del rischio cardiovascolare?

Recentemente ha suscitato interesse il concetto di esposizione cumulativa al colesterolo LDL, ovvero la combinazione dei livelli di colesterolo LDL con la durata dell'esposizione (approssimativamente ottenuta moltiplicando l'età dell'individuo per il suo livello medio di colesterolo LDL)¹¹. L'esposizione cumulativa al colesterolo LDL rappresenta infatti un indicatore migliore dell'entità totale del danno vascolare causato dall'ipercolesterolemia rispetto al livello di colesterolo LDL valutato in uno specifico momento, e l'area sotto la curva che si ottiene mettendo in relazione il colesterolo LDL con il tempo potrebbe rappresentare un buon proxy

del carico totale di placca di cui un individuo è portatore. In particolare, una maggiore area sotto la curva accumulata nella prima fase della vita aumenterebbe significativamente il rischio di eventi cardiovascolari.

Nonostante la sua potenziale rilevanza, questo parametro è difficile da incorporare nella classica stima del rischio basata sul colesterolo LDL, poiché richiede diverse misurazioni in un tempo significativamente lungo, che non è facile ottenere nella pratica clinica. È probabile che l'approccio più efficace sia prestare attenzione fin dalle prime fasi della vita ai livelli del colesterolo LDL e al loro eventuale precoce controllo.



Quale ruolo può avere, in prevenzione primaria, una valutazione preliminare non invasiva del circolo arterioso?

Formazione, progressione e rottura della placca aterosclerotica sono processi almeno in parte modificabili; identificare i soggetti con aterosclerosi subclinica è quindi di fondamentale importanza, perché permette di iniziare un trattamento terapeutico prima che si verifichi l'evento clinico acuto¹². Diversi studi hanno dimostrato che la presenza di aterosclerosi subclinica influisce negativamente sulla prognosi, suggerendo di considerare tale presenza un marker di aumentato rischio cardiovascolare, piuttosto che un semplice indicatore di danno locale¹³.

La presenza di aterosclerosi subclinica può essere valutata con metodi non invasivi come l'ecografia vascolare, il CAC score e l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata

La presenza di aterosclerosi subclinica può essere valutata con metodi non invasivi, come l'ecografia carotidea e addominale, la valutazione del calcio coronarico (CAC score) e l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata. L'ispessimento delle pareti carotidee rilevato all'ecografia vascolare,

misurato come IMT (*intima-media thickness*), è un indicatore di patologia carotidea sensibile e precoce, ma ha un basso potere predittivo. L'indice caviglia-braccio (*ankle-brachial index*) non offre, salvo eccezioni, informazioni di rilievo aggiuntive a quelle fornite da un completo e accurato esame fisico.

La determinazione del CAC è tuttora poco diffusa nella pratica clinica, innanzitutto per la limitata disponibilità della strumentazione necessaria per eseguirla, ma anche perché prevede la somministrazione di quantità non irrilevanti di radiazioni a soggetti complessivamente a basso rischio. Livelli di CAC maggiori di zero (e soprattutto maggiori di 100) sono peraltro associati a un significativo aumento del rischio cardiovascolare¹⁴. La valutazione di questo parametro può quindi permettere una riclassificazione del paziente, soprattutto se a rischio cardiovascolare intermedio.

L'angiotomografia computerizzata coronarica rappresenta la metodica che meglio delle altre è in grado di identificare precocemente la malattia cardiovascolare su base aterosclerotica, e ha quindi un impatto prognostico rilevante¹⁵. Il suo utilizzo su larga scala pone tuttavia problematiche di disponibilità della strumentazione e di una bilanciata valutazione del complesso rapporto esistente tra costi, rischi e benefici.



È possibile identificare soggetti a rischio più elevato, rispetto alla stima SCORE, per i quali suggerire target più aggressivi?

La risposta a questa domanda, secondo i componenti del panel, è positiva.

Sulla base delle informazioni discusse nei paragrafi precedenti, si può infatti ritenere che alcuni parametri possano essere considerati come significativi modificatori del rischio cardiovascolare. Una storia familiare per eventi cardiovascolari precoci, elevati livelli plasmatici di Lp(a), elevati livelli di PCR-hs, la presenza di uno o più fattori di rischio non metabolici prima descritti, o di aterosclerosi subclinica sono, secondo il panel, i fattori con le maggiori evidenze a supporto.

Sulla base di queste osservazioni, si consiglia quanto segue:

- ✓ In presenza di almeno due ulteriori fattori di rischio (tra i seguenti: storia di malattia cardiovascolare prematura in almeno due parenti di primo o secondo grado del paziente, Lp(a) >50 mg/dL, PCR-hs >0,3 mg/dL), è probabile che il rischio cardiovascolare calcolato utilizzando gli algoritmi SCORE sia significativamente sottostimato; il soggetto dovrebbe in questo caso essere collocato nella classe di rischio immediatamente superiore (con un valore target di colesterolo LDL quindi corrispondentemente inferiore).
- ✓ Il medico può decidere di aumentare il livello di rischio cardiovasco-

lare determinato dagli algoritmi SCORE anche in un soggetto che presenti uno o più fattori di rischio non metabolici (tra i seguenti: inquinamento ambientale, elevato livello di stress soggettivo, disturbi del sonno, basso stato socioeconomico) quando ritenga che la gravità del/i fattore/i di rischio identificato/i sia elevata.

L'aumento del livello di rischio identificato secondo SCORE può avvenire una sola volta, anche se entrambi i criteri precedentemente descritti sono soddisfatti. I pazienti con diabete sono già da considerarsi ad alto rischio cardiovascolare, e quindi non devono essere sottoposti a questa procedura di rivalutazione.

Il panel suggerisce inoltre che sia il medico a decidere l'utilità di esecuzione di indagini di *imaging* vascolare e/o CAC, sempre in base alla sua valutazione clinica, prestando particolare attenzione ai soggetti a rischio intermedio e considerandone il rapporto costo-beneficio (compresa l'esposizione alle radiazioni per la determinazione del CAC). Il rilievo della presenza di placche aterosclerotiche classifica il paziente ad alto rischio cardiovascolare, come suggerito dalle linee guida ESC/EAS², e porta quindi all'attivazione delle procedure di controllo del rischio definite dalle linee guida stesse.



Quali sono i principali gruppi di popolazione che potrebbero richiedere una gestione specifica del rischio cardiovascolare?

Popolazione femminile

Elevati livelli di colesterolo LDL rappresentano un fattore causale di rischio cardiovascolare anche nelle donne, nonostante la presenza di fattori di rischio più genere-specifici¹⁶ e nonostante la popolazione femminile sia stata storicamente sottorappresentata negli studi clinici. Le metanalisi disponibili hanno infatti confermato che la riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo LDL riduce in modo significativo il rischio cardiovascolare anche nelle donne. La menopausa, condizione in cui si osserva una progressiva riduzione della produzione di estrogeni e progesterone da parte delle ovaie, si associa a un aumento dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, Lp(a) e dei trigliceridi e a una diminuzione del colesterolo HDL. Le donne in menopausa presentano quindi spesso rispetto all'età pre-menopausale, un profilo lipidico alterato, che va valutato con attenzione, anche se il suo impatto su parametri come l'area sotto la curva è probabilmente inferiore rispetto a quello di alterazioni del quadro lipidico comparse più precocemente nel corso della vita.

Il complesso di queste osservazioni suggerisce di ridurre i livelli di colesterolo LDL in entrambi i sessi con modalità analoghe, in accordo con le linee guida, avendo come criterio guida la stima individuale del rischio cardiovascolare.

Le evidenze disponibili suggeriscono di ridurre i livelli di colesterolo LDL in entrambi i sessi con modalità analoghe, avendo come criterio guida la stima del rischio individuale

Soggetti anziani

L'ipercolesterolemia è un fattore di rischio cardiovascolare a tutte le età, anche se il suo ruolo è meno rilevante nei soggetti in prevenzione primaria di età avanzata. L'aumento del rischio associato a livelli elevati di colesterolo LDL, oltre gli 80 anni di età, si osserva infatti in alcuni studi osservazionali, ma non in tutti. D'altra parte, è noto che il rischio cardiovascolare assoluto (a cui i livelli di colesterolo LDL contribuiscono in modo significativo anche nei soggetti anziani in prevenzione primaria) aumenta con l'età. Queste osservazioni suggerirebbero che il beneficio assoluto della terapia ipocolesterolemizzante possa essere maggiore negli anziani (mentre il beneficio in termini di riduzione del rischio relativo sarebbe comparabile o inferiore a quello osservato in altri gruppi di età). I dati relativi all'efficacia dell'intervento di controllo della colesterolemia nei pazienti di età avanzata in prevenzione primaria sono in realtà limitati, anche

se una recente metanalisi suggerisce che la riduzione del colesterolo LDL si associ alla diminuzione del rischio relativo di eventi vascolari maggiori nei soggetti di qualunque età¹⁷.

Di conseguenza, nei pazienti oltre i 75-80 anni di età, privi di segni clinici di malattia cardiovascolare, la decisione di attivare un trattamento di controllo del colesterolo LDL deve essere presa tenendo conto sia dei benefici, e sia anche degli eventuali rischi, per la possibile comparsa di effetti collaterali legati alla presenza di comorbilità, di politerapie o di sarcopenia. Esiste invece consenso sul fatto che i pazienti anziani in prevenzione primaria debbano continuare la terapia ipocolesterolemizzante iniziata nelle fasi precedenti della vita.

In soggetti oltre i 75-80 anni di età senza segni clinici di malattia cardiovascolare la decisione di attivare un trattamento di controllo del colesterolo LDL deve essere assunta con cautela

Pazienti ipertesi

Iperensione arteriosa e ipercolesterolemia spesso coesistono nello stesso individuo. I pazienti ipertesi presentano una prevalenza più elevata di alterazioni del profilo lipidemico rispetto a soggetti normotesi comparabili per età, sesso ed etnia; allo stesso tempo, i soggetti con ipercolesterolemia mostrano spesso valori di pressione arteriosa maggiori rispetto a individui normocolesterole-

mici. Al di là dell'associazione epidemiologica, esiste una suggestiva correlazione fisiopatologica tra ipertensione e ipercolesterolemia, rappresentando ciascuna delle due condizioni un fattore di rischio per lo sviluppo dell'altra. In questi soggetti ipertesi e ipercolesterolemici, spesso affetti da sindrome metabolica, viene suggerito di preferire, se possibile, l'uso di farmaci antipertensivi con un effetto neutro sul profilo lipidico (ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcio-antagonisti diidropiridinici anziché beta-bloccanti e diuretici tiazidici).

Le evidenze sperimentali disponibili dimostrano chiaramente l'effetto sinergico di statine e farmaci antipertensivi sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, sostenendo l'impiego di questi farmaci come caposaldo delle principali strategie di prevenzione in tal senso, anche in soggetti a rischio solo lieve-moderato.

Pazienti con diabete

La riduzione dei livelli di colesterolo LDL nei pazienti diabetici (che sono spesso portatori anche di altre alterazioni del profilo lipidico, quali ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL) è essenziale per la prevenzione cardiovascolare e va perseguita con la stessa determinazione con la quale si cerca di ottimizzare il controllo glicemico e pressorio¹⁸. In questi soggetti il profilo lipidico dovrebbe essere determinato almeno annualmente e, nel caso in cui i target non fossero raggiunti, a intervalli di tempo più ravvicinati, mettendo in atto tutte le strategie terapeutiche disponibili.

L'obiettivo da perseguire, anche in questi pazienti frequentemente caratterizzati da alterazioni complesse del profilo lipidico, è rappresentato da un adeguato livello del colesterolo LDL.

Pazienti con meno di 40 anni

Questi soggetti, per i quali non è possibile ottenere una stima del rischio cardiovascolare utilizzando le comuni carte e gli algoritmi di rischio, pongono un problema di elevata rilevanza preventiva anche per la loro numerosità nella popolazione. Il medico deve decidere se intervenire per ridurre i livelli del colesterolo LDL in base al loro rischio cardiovascolare, da valutare mediante considerazioni di carattere clinico, considerando sia la presenza dei fattori inclusi nelle carte del rischio (che come si ricordava non sono direttamente utilizzabili in questi pazienti), e sia anche l'eventuale storia familiare positiva per eventi cardiovascolari precoci (particolarmente rilevanti in questi pazienti) e gli altri fattori di

rischio prima discussi.

L'eventuale intervento andrà discusso in dettaglio con il paziente in un'ottica di *concordance*, accertandosi che egli ne comprenda le implicazioni di carattere temporale (si tratta di trattamenti spesso a tempo indeterminato), ed eventualmente di costo. L'impiego di farmaci ipocolesterolemizzanti in questi pazienti è sostenuto da evidenze meno solide rispetto a condizioni di maggiore rischio cardiovascolare; in tale situazione il medico potrà decidere di suggerire l'uso di integratori (spesso definiti nutraceutici) o di alimenti funzionali ad azione ipocolesterolemizzante.

Calcolo della distanza dal target dei valori di colesterolo LDL (C-LDL)

$$\frac{(C\text{-LDL basale} - C\text{-LDL target})}{C\text{-LDL basale}} \times 100$$



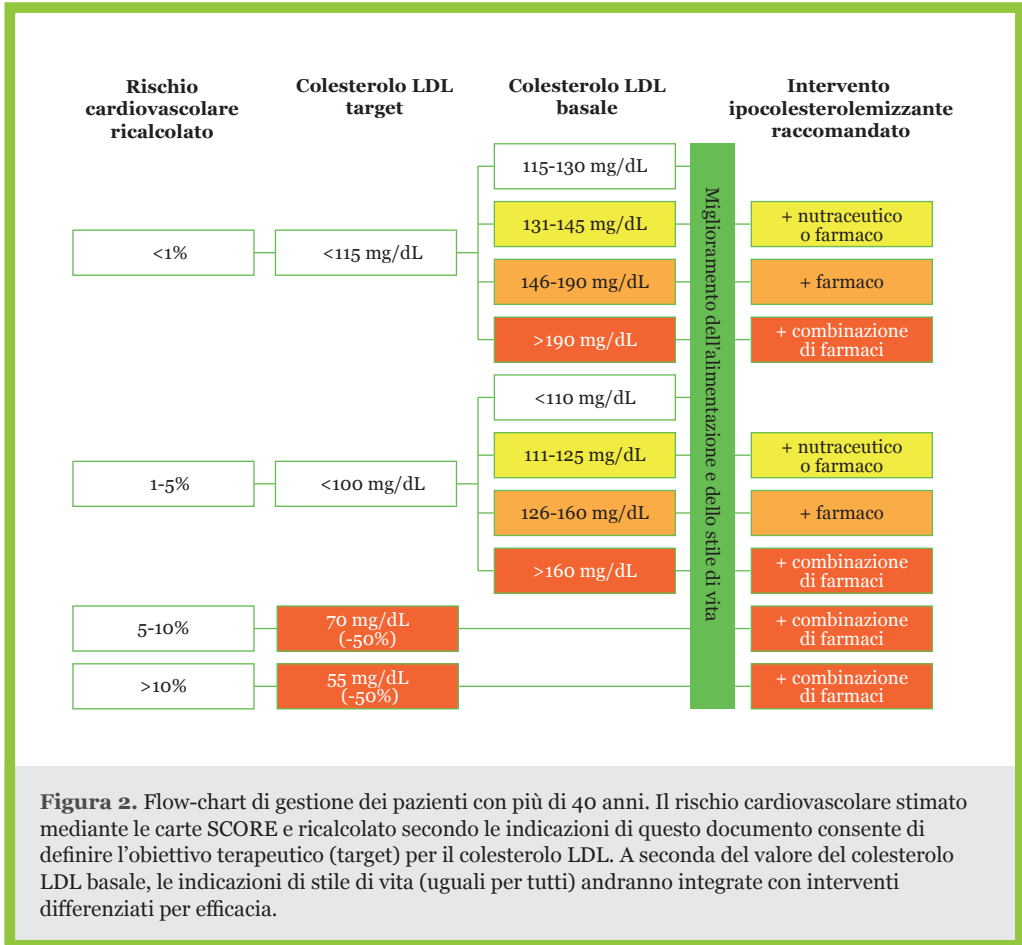
Come posso intervenire sui livelli del colesterolo LDL una volta che ho definito con sufficiente precisione il livello di rischio cardiovascolare?

Ogni individuo dovrebbe essere invitato a seguire un corretto stile di vita, indipendentemente dai suoi livelli di colesterolo LDL, poiché tale scelta comporta un documentato effetto favorevole sul rischio cardiovascolare e sulla mortalità per tutte le cause. L'intervento con integratori o alimenti funzionali o con farmaci ipolipidemizzanti dovrà

invece essere calibrato essenzialmente sulla sua distanza dal target, e cioè sulla riduzione del colesterolo LDL necessaria, in base alla sua classe di rischio cardiovascolare e alle indicazioni delle linee guida, perché il paziente raggiunga l'appropriato obiettivo terapeutico. Questo parametro può essere stimato utilizzando una semplice formula mate-

matica (si veda il box nella pagina precedente). Una possibile flow-chart diagnostico-terapeutica per gli individui di età superiore ai 40 anni è presentata

nella **Figura 2**. Nella **Figura 3** è invece riportata una visualizzazione grafica degli interventi da adottare nei soggetti con rischio basso o moderato.



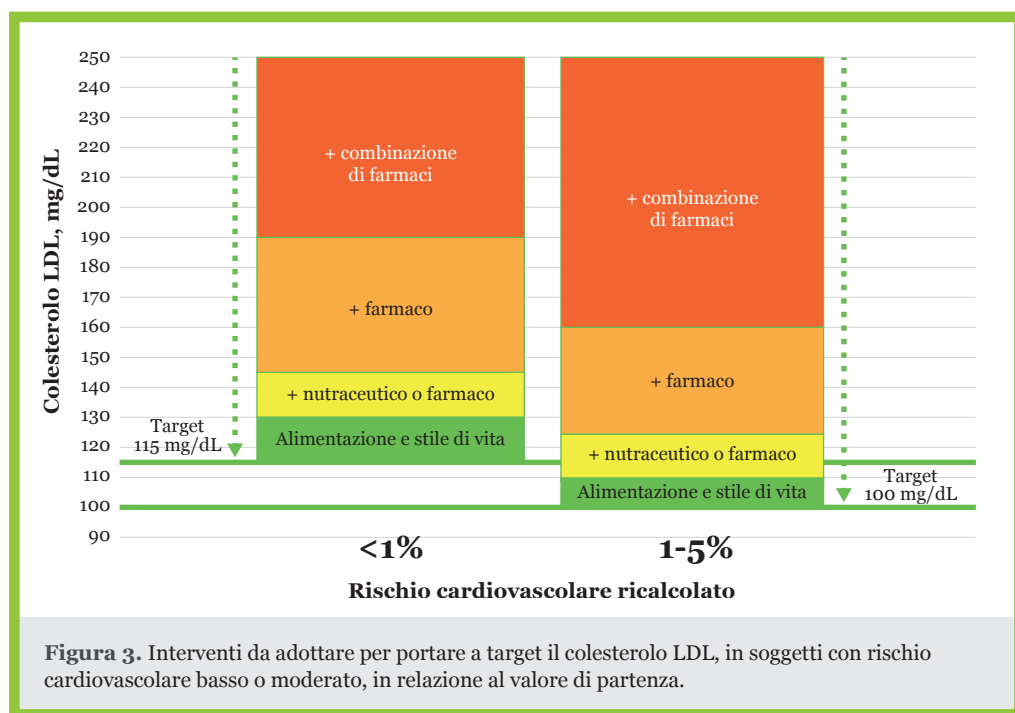


Figura 3. Interventi da adottare per portare a target il colesterolo LDL, in soggetti con rischio cardiovascolare basso o moderato, in relazione al valore di partenza.



Quali sono le possibilità e quali i limiti dell'approccio dietetico, combinato con un adeguato stile di vita attivo, nel controllo del colesterolo LDL?

La letteratura scientifica disponibile indica che un corretto approccio dietetico ha un impatto limitato sui livelli di colesterolo totale e LDL¹⁹; nella maggior parte dei casi la riduzione osservabile è attorno al 5%, e solo raramente eccede il 10% (**Tabella 1**). Gli interventi più efficaci al proposito sono rappresentati dalla riduzione del consumo di alimenti ricchi in acidi grassi saturi o insaturi a conformazione *trans*, e dall'aumento dell'apporto di fibra alimentare e di acidi grassi polinsaturi omega-6, come l'acido linoleico. Meno rilevante sarebbe invece

l'effetto della riduzione del colesterolo assunto con gli alimenti.

Numerosi studi epidemiologici hanno peraltro ormai dimostrato che non tutti gli interventi dietetici in grado di ridurre i livelli del colesterolo LDL riducono anche il rischio cardiovascolare. Interventi finalizzati a contenere l'apporto alimentare di grassi saturi derivanti da prodotti della filiera del latte (latte, yogurt, formaggi) sarebbero in particolare probabilmente inutili o controproducenti.

Un'alimentazione ottimale, d'altra parte, svolgerebbe un ruolo cardioprotettivo in-

dipendente dai suoi effetti sul colesterolo LDL. L'aumento del consumo di vegetali ricchi di fibre e polifenoli (frutta, noci oleose, verdure e legumi), di alimenti di origine marina ricchi di acidi grassi polinsaturi omega-3 a lunga catena, di cereali integrali e semi, gioca probabilmente un ruolo importante. La riduzione della presenza nella dieta di cibi di origine animale (carne e derivati), avrebbe invece un effetto piuttosto limitato sugli eventi fatali legati all'alimentazione. In particolare, il modello della dieta Mediterranea, che incorpora molte delle caratteristiche prima citate, è stato associato in molti studi a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare²⁰.

Il contributo di uno stile di vita fisicamente attivo al controllo del profilo lipi-

dico è in genere limitato; spesso si traduce solamente in un modesto aumento del colesterolo HDL. Uno stile di vita attivo è d'altra parte associato a una riduzione del rischio coronarico e cardiovascolare indipendente dagli eventuali effetti sul profilo lipidico, e va pertanto sempre promosso.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che non tutti gli interventi dietetici in grado di ridurre i livelli del colesterolo LDL riducono anche il rischio di eventi cardiovascolari

Nutriente	Riduzione attesa dei livelli di colesterolo LDL	Note
Acidi grassi insaturi <i>trans</i>	1 - 1,5% per ogni calo dell'1%	L'apporto in Italia è in media molto basso; l'effetto atteso è modesto
Acidi grassi saturi	1 - 1,5% per ogni calo dell'1%	Il miglioramento della lipidemia associato non comporterebbe una riduzione del rischio cardiovascolare
Acidi grassi polinsaturi omega-6	0,5 - 1% per ogni aumento dell'1%	L'apporto in Italia, in media, è basso; l'effetto atteso è di potenziale interesse
Colesterolo alimentare	1 - 1,5% per ogni calo di 200 mg/die	L'apporto in Italia, in media, non è elevato; l'effetto atteso è modesto
Fibra solubile	1,5 - 2,5% per ogni aumento di 5 g/die	L'apporto in Italia, in media, è basso; l'effetto atteso è di potenziale interesse
Effetto complessivo	1,5 - 5%	L'adesione nel tempo dei pazienti è variabile, ma in genere bassa

Tabella 1. Effetti di diversi interventi di correzione dietetica sul profilo dei lipidi plasmatici. Modificata dalla referenza 25.



Quando si può considerare di suggerire un integratore o un alimento funzionale per il controllo del colesterolo LDL?

Integratori alimentari o alimenti funzionali che contengano principi attivi con azione ipocolesterolemizzante possono essere considerati per la gestione delle ipercolesterolemie lievi-moderate in pazienti (**Tabella 2**):

- ✓ con rischio cardiovascolare non elevato
- ✓ con meno di 40 anni, per i quali non è possibile utilizzare i comuni algoritmi e le tavole del rischio cardiovascolare, per ridurre l'esposizione a livelli elevati di colesterolo LDL e qualora il rischio cardiovascolare, ad una valutazione clinica, risulti aumentato
- ✓ statino-intolleranti, ma con indicazione al trattamento con statine, in combinazione eventualmente con farmaci etici.

In generale, si può suggerire che gli integratori e gli alimenti funzionali presenti sul mercato possano essere utili nei soggetti che, seguendo già uno stile di vita equilibrato, abbiano la necessità di ridurre ulteriormente i livelli del colesterolo LDL fino a un massimo del 20%. I dati diretti a supporto dell'impiego di prodotti contenenti questi principi attivi nella prevenzione degli eventi cardiovascolari sono attualmente limitati; tuttavia, poiché il ruolo causale delle LDL nell'aterogenesi è accertato in modo inequivocabile, è ragionevole prevedere un vantaggio. L'uso di integratori alimentari o di alimenti funzionali per il controllo

del colesterolo in associazione tra loro o con farmaci pure attivi sulla colesterolemia può essere preso in considerazione per chi abbia valori di partenza di colesterolo LDL più lontani dal proprio obiettivo terapeutico.

Prodotti a base di riso rosso fermentato sono attualmente consentiti nell'Unione Europea per un contenuto di monacolina K (una statina naturale) minore di 3 mg/die, a causa di alcuni casi di gravi eventi avversi (rabdomiolisi) associati al loro uso (**Figura 4**). Questi eventi, in realtà molto rari, si sono verificati probabilmente perché questi integratori possono essere utilizzati senza alcun controllo medico, che è, al contrario, essenziale per garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

Gli integratori alimentari con azione sul colesterolo LDL non dovrebbero mai sostituire il trattamento farmacologico nei pazienti con rischio cardiovascolare alto o molto alto.

Gli integratori e gli alimenti funzionali presenti sul mercato possono essere utili in pazienti che, seguendo già uno stile di vita equilibrato, debbano ridurre i livelli del colesterolo LDL fino al 20% circa

Riduzione riportata del colesterolo LDL

Riso rosso fermentato	10-20%
Steroli e stanoli vegetali	8-12%
Beta-glucano	8-12%
<i>Lactobacillus, spp</i>	5%
Berberina	10-15%
Frazione polifenolica del bergamotto	5-15%
Estratto standardizzato di carciofo	5-10%

Tabella 2. Effetti riportati con i più comuni nutraceutici impiegati nel controllo del colesterolo LDL. Modificata dalle referenze 26 e 27.

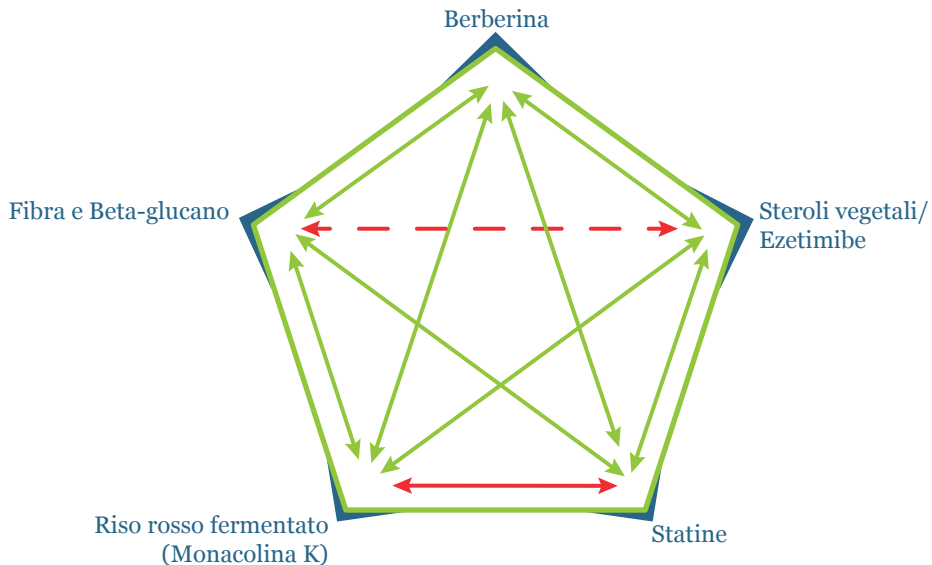


Figura 4. Possibili combinazioni di differenti principi ipocolesterolemizzanti. Le frecce verdi segnalano le associazioni suggerite, le rosse quelle non consigliate. Modificata dalla referenza 25.

13

Quando è opportuno suggerire un farmaco (o una combinazione di farmaci) ad azione ipocolesterolemizzante?

Se la distanza dal suo target supera il 20%, è improbabile che un integratore o un alimento funzionale possano riportare i livelli di colesterolo LDL di un paziente al valore obiettivo indicato dalle linee guida. In questi casi probabilmente è necessario un trattamento farmacologico, in monoterapia o come terapia di combinazione. La terapia con statine rappresenta la prima opzione terapeutica da considerare, consolidata da oltre 35 anni di esperien-

za clinica e dall'elevato numero di studi di intervento controllati e randomizzati che hanno inequivocabilmente documentato come la riduzione dei livelli di colesterolo LDL ottenuta mediante l'impiego di questi farmaci si associ a una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, non solo in prevenzione secondaria, ma anche primaria²¹. Le statine riducono i livelli del colesterolo LDL del 20-50%, a seconda del do-

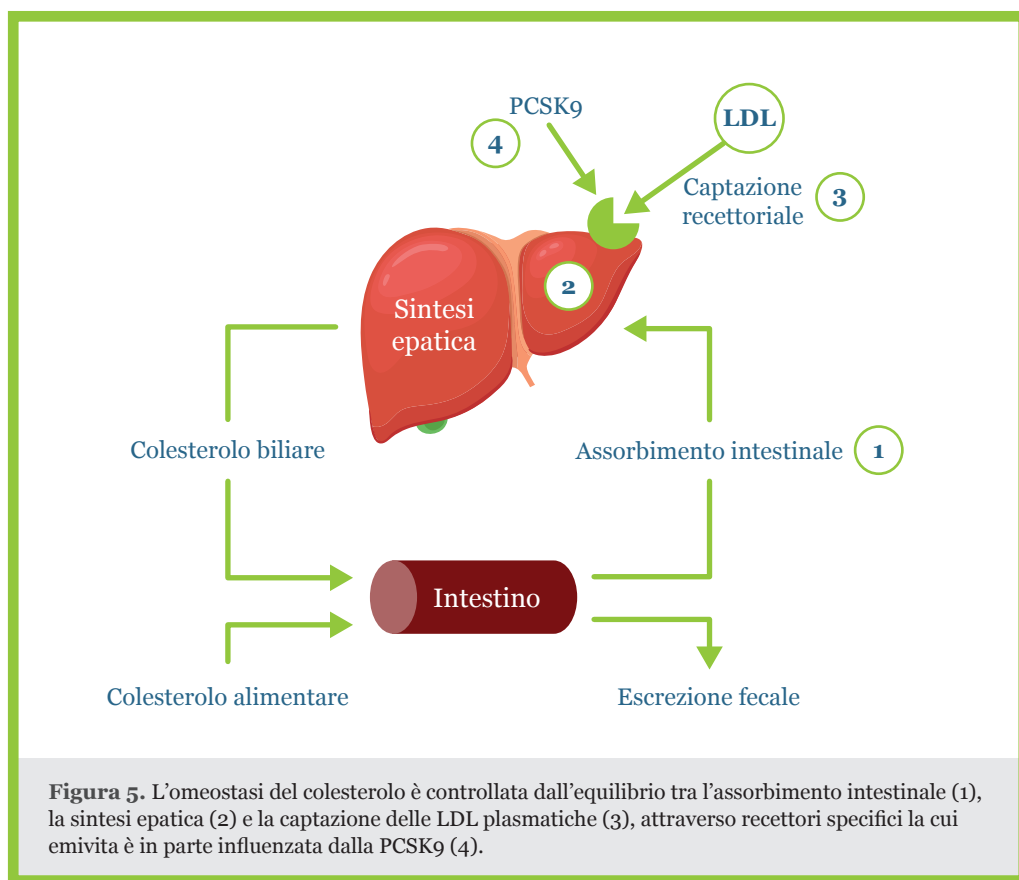


Figura 5. L'omeostasi del colesterolo è controllata dall'equilibrio tra l'assorbimento intestinale (1), la sintesi epatica (2) e la captazione delle LDL plasmatiche (3), attraverso recettori specifici la cui emivita è in parte influenzata da PCSK9 (4).

Trattamento farmacologico**Riduzione media del colesterolo LDL**

Statine a moderata efficacia	~30%
Statine ad alta efficacia	~50%
Statine ad alta efficacia + ezetimibe	~65%
Inibitori della PCSK9	~60%
Inibitori della PCSK9 + statine ad alta efficacia	~75%
Inibitori della PCSK9 + statine ad alta efficacia + ezetimibe	~85%

Tabella 3. Riduzione del colesterolo LDL osservata utilizzando differenti farmaci ad azione ipocolesterolemizzante o loro combinazioni. Modificata dalla referenza 2.

saggio e della molecola utilizzata. Sono in genere molto ben tollerate: gli effetti collaterali attribuiti a questi farmaci (soprattutto la mialgia) sono in realtà molto meno frequenti di quanto spesso sia percepito dal pubblico. Inoltre, poiché sono da tempo fuori brevetto, il loro costo si è notevolmente ridotto, con un conseguente aumento del ritorno economico dell'impiego di statine in termini di minore spesa per il sistema sanitario nazionale per evento prevenuto. Nonostante ciò, la terapia ipolipemizzante è spesso sottoutilizzata nei pazienti sia in prevenzione primaria che secondaria²². I farmaci ipocolesterolemizzanti disponibili possono essere combinati, sfruttando in modo corretto la complementarietà dei rispettivi meccanismi d'azione,

per ottenere riduzioni di colesterolo LDL di maggiore ampiezza (**Figura 5**). La combinazione di statine ed ezetimibe, ed eventualmente di un anticorpo monoclonale anti-PCSK9, offre per esempio opportunità rilevanti sia in termini di appropriatezza che di personalizzazione della terapia. I più recenti farmaci ipocolesterolemizzanti, come l'acido bempedoico e l'inclisiran, amplieranno ulteriormente le possibili alternative terapeutiche per specifici pazienti. Nel singolo paziente la scelta terapeutica può essere basata sulle riduzioni del colesterolo LDL attese impiegando i vari farmaci disponibili, o loro combinazioni (**Tabella 3**), dopo avere stimato la distanza dal target². È opportuno ricordare che in un soggetto con un'elevata

distanza dal target, o nei pazienti con rischio cardiovascolare alto o molto alto, nei quali oltre al raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL le linee guida raccomandano anche che i livelli basali siano ridotti almeno del 50%². In questi casi potrebbe essere teoricamente ragionevole prescrivere, fin dall'inizio della terapia, una combinazione di farmaci (come statina-ezetimibe). Questo

approccio, tuttavia, è per ora in disaccordo con le linee guida amministrative di paesi come l'Italia²³ e va pertanto considerato con la necessaria cautela.

Poiché non è stata riportata alcuna evidenza convincente di effetti dannosi associati a livelli di colesterolo LDL anche molto bassi (<25 mg/dL), non vi è alcuna indicazione per aggiustamenti o riduzioni di dosaggio in queste situazioni.



Come si può ottimizzare l'adesione del paziente alla terapia?

L'aderenza e la persistenza terapeutica sono fattori chiave per il successo di qualunque trattamento farmacologico (e quindi anche delle terapie ipocolesterolemizzanti), ma anche per un corretto impiego di integratori e alimenti funzionali, la cui rilevanza in termini di costi per i servizi sanitari e di salute pubblica è tanto maggiore quanto più lunga è la durata prevista della terapia e quanto minore è la sintomatologia della patologia da trattare. È quindi massima per gli interventi di controllo della colesterolemia, condizione in genere del tutto asintomatica e il cui trattamento è previsto durare a vita.

L'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante è tuttora mediamente insoddisfacente²⁴. La maggior parte degli studi pubblicati riporta che il 25-50% dei nuovi utilizzatori interrompe la terapia durante il primo anno, con un andamento che tende a peggiorare nel tempo, specialmente

nei pazienti in prevenzione primaria.

D'altra parte, la non-aderenza a un trattamento farmacologico è un fenomeno complesso, determinato dall'interazione tra diverse cause, che possono dipendere dal paziente, dal medico e/o dall'organizzazione del sistema sanitario.

Le cause dipendenti dal paziente (in genere le più rilevanti) vanno dalla semplice dimenticanza, a un atteggiamento negativo verso i farmaci, a credenze

La non-aderenza a un trattamento farmacologico è un fenomeno complesso, determinato dall'interazione tra diverse cause, ma spesso dovuto a scelte del paziente

preconcette in materia di salute e trattamenti farmacologici. Una scarsa comprensione del beneficio atteso dall'uso del farmaco e la paura di eventi avversi correlati possono ulteriormente contribuire alla non adesione del paziente.

Anche la complessità dei regimi terapeutici può costituire un serio limite per un'efficace gestione delle malattie croniche, inclusa l'ipercolesterolemia. I pazienti faticano infatti spesso a comprendere regimi di assunzione complessi. Qualsiasi sforzo per semplificare gli schemi terapeutici indicando con precisione l'importanza delle diverse terapie in atto può migliorare l'aderenza.

L'efficacia della terapia ipolipemizzante sembra influenzare in modo significativo l'aderenza alla terapia; il raggiungimento di risultati favorevoli durante le prime settimane di terapia può quindi probabilmente migliorare l'aderenza a lungo termine.

Le linee guida raccomandano una rivalutazione della terapia ipocolesterolemizzante in tempi successivi: 6-8 settimane dopo l'inizio del trattamento per un aggiustamento del dosaggio o per il cambiamento del farmaco, e ogni 4-6 mesi una volta che gli obiettivi del trattamento siano stati raggiunti. Gli obiettivi primari di questo stretto moni-

È necessario che il medico e il paziente costituiscano una sorta di alleanza, condividendo l'importanza del trattamento, stabilendo gli obiettivi per la terapia e individuando fin dall'inizio potenziali fattori di non-aderenza

toraggio includono anche la promozione della *compliance* del paziente. Tuttavia, la necessità di numerosi controlli clinici, e più ancora la necessità di numerose correzioni della posologia o del farmaco, possono rappresentare un ostacolo alla migliore aderenza alla terapia.

In conclusione, non esistono ad oggi soluzioni semplici per motivare i pazienti a una maggiore aderenza a lungo termine alla terapia con statine o con altri integratori o farmaci ipocolesterolemizzanti. È necessario che il medico e il paziente costituiscano una sorta di alleanza (*concordance*) condividendo l'importanza del trattamento, stabilendo gli obiettivi per la terapia e individuando fin dall'inizio potenziali fattori di non-aderenza per poterli eventualmente rimuovere.



Conclusioni

Un'adeguata gestione clinica dei pazienti con elevati valori del colesterolo LDL è di riconosciuta importanza e rappresenta per il medico un obiettivo da perseguire attivamente.

La stima del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria viene in genere ottenuta impiegando gli algoritmi e le carte del rischio disponibili, ma è opi-

nione di questo panel che tale stima possa essere resa quantitativamente più accurata tenendo conto del livello di alcuni fattori di rischio modificatori (PCR-hs, Lp(a), familiarità), nonché di altre condizioni (livello di inquinamento ambientale, qualità del sonno, status socio economico, livello di stress), il cui contributo al rischio cardiovascolare è

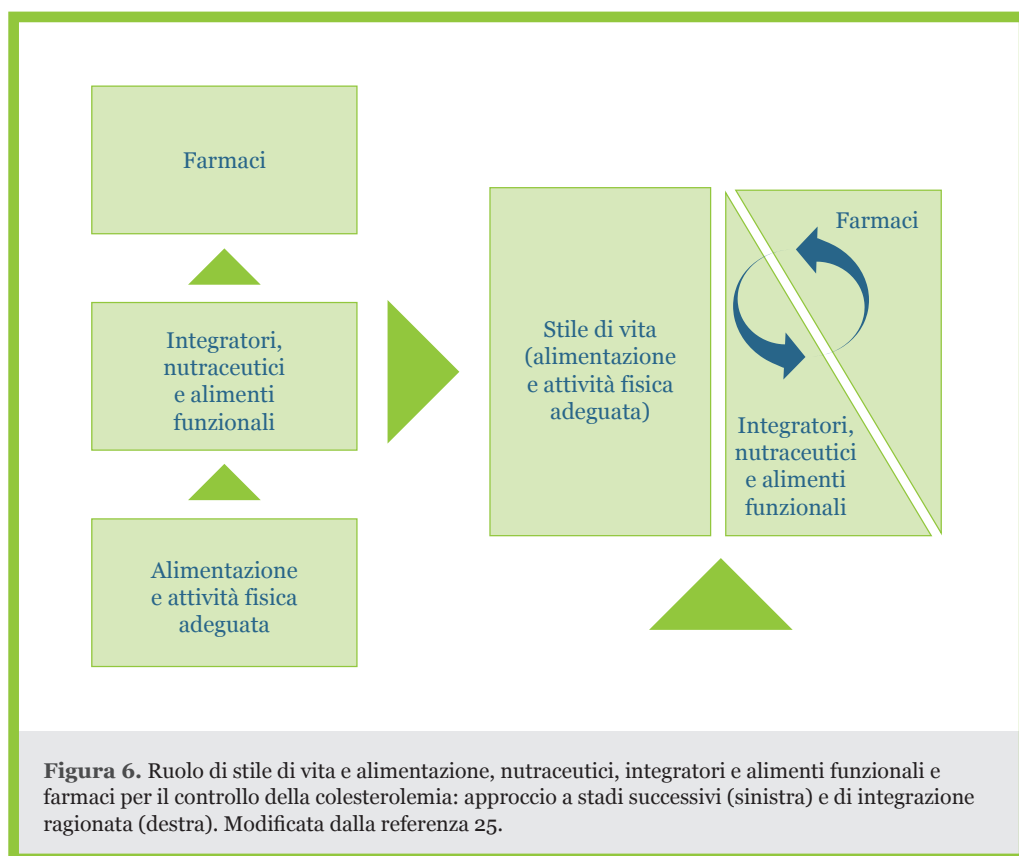


Figura 6. Ruolo di stile di vita e alimentazione, nutraceutici, integratori e alimenti funzionali e farmaci per il controllo della colesterolemia: approccio a stadi successivi (sinistra) e di integrazione ragionata (destra). Modificata dalla referenza 25.

stato recentemente accertato. La ricerca e l'identificazione di queste condizioni possono consentire di migliorare la stima del rischio cardiovascolare nel singolo paziente, e di rendere quindi più appropriata la definizione del suo obiettivo terapeutico (target).

Fissato tale target, e calcolata la sua distanza dal valore basale del colesterolo LDL, il clinico potrà impiegare, in maniera sequenziale, integratori e/o farmaci ipocolesterolemizzanti, che completeranno l'indicazione al miglioramento dello stile alimentare e di vita, da proporsi in maniera generalizzata a tutti i pazienti. La classica strategia di approccio sequenziale al trattamento dell'ipercolesterolemia può essere opportunamente sostituita con una strategia più *evidence-based*, che preveda l'adozione immediata degli interventi di correzione dello stile di vita, per il

loro documentato effetto protettivo, ma che, alla luce della limitata azione sul colesterolo LDL preveda l'attivazione tempestiva, quando opportuno, di interventi diretti di controllo impiegando integratori o farmaci ad azione ipocolesterolemizzante (**Figura 6**).

Un raggiungimento rapido del target, utilizzando la prescrizione terapeutica ottimale per questo scopo, potrà avere favorevoli riflessi anche sull'adesione del paziente alla terapia proposta.

È opinione di questo panel che ulteriori miglioramenti del controllo della colesterolemia LDL in prevenzione primaria potrebbero contribuire in maniera significativa alla continuazione del trend di riduzione dell'incidenza di malattie cardiovascolari, e specificamente coronariche, che si osserva da alcuni decenni in Europa nei paesi più industrializzati.

Bibliografia

1. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:409-21.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
3. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:2439-54.
4. 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;38:2478-86.
5. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:712-23.
6. Strak M, Weinmayr G, Rodopoulou S, Chen J, de Hoogh K, Andersen ZJ, et al. Long term exposure to low level air pollution and mortality in eight European cohorts within the ELAPSE project: pooled analysis. *BMJ.* 2021;374:n1904.
7. Levine GN, Cohen BE, Commodore-Mensah Y, Fleury J, Huffman JC, Khalid U, et al. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:e763-e83.
8. Manolis TA, Manolis AA, Apostolopoulos EJ, Melita H, Manolis AS. Cardiovascular Complications of Sleep Disorders: A Better Night's Sleep for a Healthier Heart / From Bench to Bedside. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19:210-32.
9. Zhang YB, Chen C, Pan XF, Guo J, Li Y, Franco OH, et al. Associations of healthy lifestyle and socioeconomic status with mortality and incident cardiovascular disease: two prospective cohort studies. *BMJ.* 2021;373:n604.
10. Assimes TL, Roberts R. Genetics: Implications for Prevention and Management of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2797-818.
11. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1141-56.
12. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1608-17.
13. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2467-78.
14. Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, et al. Coronary Artery Calcium Score - A Reliable Indicator of Coronary Artery Disease? *Cureus.* 2021;13:e20149.
15. Palumbo P, Cannizzaro E, Bruno F, Schicchi N, Fogante M, Agostini A, et

- al. Coronary artery disease (CAD) extension-derived risk stratification for asymptomatic diabetic patients: usefulness of low-dose coronary computed tomography angiography (CCTA) in detecting high-risk profile patients. *Radiol Med.* 2020;125:1249-59.
16. Peters SA, Singhatheh Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016;248:123-31.
 17. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396:1637-43.
 18. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255-323.
 19. Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD002128.
 20. Gomez-Delgado F, Romero-Cabrera JL, Perez-Martinez P. Diet and vascular risk. *Curr Opin Cardiol.* 2022;37:343-9.
 21. Razavi AC, Mehta A, Sperling LS. Statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease: Pros. *Atherosclerosis.* 2022;356:41-5.
 22. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1279-89.
 23. Agenzia Italiana del farmaco. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/632048/Nota13_2019_Modifica_Triveram.pdf/9e8a0473-dd94-8051-981d-8c004841f6b.
 24. Mazhar F, Hjemdahl P, Clase CM, Johnell K, Jernberg T, Carrero JJ. Lipid-lowering treatment intensity, persistence, adherence and goal attainment in patients with coronary heart disease. *Am Heart J.* 2022;251:78-90.
 25. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res.* 2018;134:51-60.
 26. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017;75:731e67.
 27. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, et al. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23:57.

Finito di stampare nel dicembre 2022

La riproduzione dei testi, anche parziale, deve essere comunicata a NFI
(e-mail: info@nutrition-foundation.it)
ed è subordinata alla citazione della fonte



NUTRITION FOUNDATION
OF ITALY

Viale Tunisia, 38 - 20124 Milano
www.nutrition-foundation.it