



LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI E IL COLESTEROLO UN APPROCCIO SU MISURA PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

a cura di

Federica Ramondino

Medico in formazione specialistica in Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia

Colesterolo e rischio cardiovascolare

Il colesterolo è una molecola lipidica che riveste un ruolo essenziale nella fisiologia del nostro organismo dalla costituzione delle membrane cellulari e delle guaine mieliniche alla sintesi di ormoni e sali biliari. Solo una minima quota del colesterolo presente nell'organismo viene assunta con la dieta, la maggior parte è infatti biosintetizzata da fegato ed intestino. Nel circolo ematico il colesterolo in transito tra i vari tessuti viene trasportato attraverso complessi lipoproteici, diversamente classificati in base alla loro densità in very low density lipoproteins (VLDL), low density lipoproteins (LDL) e high density lipoproteins (HDL). Ciascuna categoria, insieme ai trigliceridi circolanti (TG), riveste un ruolo chiave nella fisiopatologia dell'aterosclerosi, ovvero della degenerazione dei vasi arteriosi, responsabile di numerose patologie cardiovascolari.

Il colesterolo contenuto nelle HDL (HDL-C) è infatti colloquialmente definito come "colesterolo buono", poiché rappresenta il sistema di trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato ove viene eliminato. Viceversa, il colesterolo contenuto nelle LDL (LDL-C) e VLDL rappresenta la quota di colesterolo circolante sintetizzato nell'organismo o assorbito durante la digestione, in transito verso i tessuti periferici. Quest'ultimo viene definito "colesterolo cattivo", poiché in condizioni di eccesso, le LDL responsabili del suo trasporto infiltrano la parete vascolare, favorendo l'ossidazione delle molecole lipidiche che le costituiscono, dando così luogo alla formazione di placche ateromasiche, lesioni che si accrescono progressivamente, ostacolando il flusso sanguigno all'interno dei vasi arteriosi. La superficie di tali placche può, inoltre, andare incontro ad infiammazione e fissurazione, determinando l'innescò dell'aggregazione piastrinica e trombosi arteriosa, responsabile degli eventi cardiovascolari acuti (infarto del miocardio, ictus cerebrale, ischemia degli arti inferiori). L'esposizione continuativa ad elevati livelli di LDL è infatti fattore di rischio per l'evoluzione delle placche aterosclerotiche, proporzionalmente alla concentrazione dell'LDL-C ed alla durata dell'esposizione.

Le nuove linee guida ESC: stratificazione del rischio cardiovascolare

Il gruppo coordinato dalla European Society of Cardiology (ESC) ha pubblicato nel 2021 le nuove linee guida riguardo la prevenzione cardiovascolare, contenenti numerose innovazioni, tra le quali un nuovo approccio di stima del rischio cardiovascolare, in grado di individuare i livelli individuali di LDL-C ottimali e guidare la scelta di un eventuale intervento terapeutico. In esso sono identificate tre categorie di rischio: lieve-moderato (accorpate, a differenza delle linee guida precedenti, in un'unica categoria), alto e molto alto. Particolare attenzione è ora rivolta inoltre a soggetti con malattia cardiovascolare aterosclerotica ad altissimo rischio che abbiano avuto un secondo evento cardiovascolare entro 2 anni nonostante l'assunzione di una terapia ottimale con statine. Ad ogni categoria corrisponde una probabilità, espressa in percentuale, di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni, calibrata adesso sull'età del paziente, a differenza delle linee guida precedenti, evitando così di assegnare una categoria di rischio esageratamente elevata ad individui di età avanzata e viceversa di non considerare adeguatamente il rischio cardiovascolare negli individui più giovani (tabella 1).

Dunque, gli individui affetti da una malattia cardiovascolare nota, diabete mellito, insufficienza renale cronica o ipercolesterolemia familiare sono classificati di per sé a rischio alto o molto alto, mentre per i soggetti apparentemente sani è possibile stimare il rischio cardiovascolare individuale utilizzando algoritmi di calcolo che integrano le informazioni anamnestiche, cliniche e laboratoristiche del paziente. L'algoritmo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), aggiornato nelle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare ESC 2021 con la formulazione delle nuove carte di rischio SCORE2 e SCORE2-OP, calibrate per diverse regioni geografiche in base al livello di rischio cardiovascolare valutato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (l'Italia è considerata a rischio intermedio), integra variabili come età, sesso, fumo attivo, valori di pressione arteriosa sistolica e colesterolo non HDL (ottenuto sottraendo il colesterolo HDL dal colesterolo totale). Tra le novità, per completare il profilo di rischio è opportuno effettuare una valutazione ecodoppler dei vasi epiaortici o degli arti inferiori e dosare la Lp(a) (lipoproteina 'a piccola'), una tantum idealmente intorno ai 40 anni d'età, al fine di individuare soggetti ad alto rischio cardiovascolare (se Lp(a) risulta elevata) e per meglio stratificare i soggetti ad alto rischio e quelli con anamnesi familiare positiva per eventi cardiovascolari precoci. La coro-TC con il calcolo del CAC (coronary artery calcium), esclude invece l'alto rischio, se il valore risultante è basso.

Le nuove linee guida ESC: terapia della ipercolesterolemia

Una volta stimato il rischio cardiovascolare dell'individuo ed individuata così la relativa soglia di LDL-C ottimale è possibile individuare la strategia terapeutica appropriata.

Indipendentemente dai valori di rischio ottenuti è raccomandata a tutti l'abolizione del fumo, il controllo del peso corporeo (BMI compreso fra 20 e 25, se necessario anche tramite la chirurgia bariatrica per gli individui obesi ad alto rischio), una pressione arteriosa sistolica < 140 mmHg o < 130 mmHg se tollerato, glicemia < 100 mg/d e una riduzione intensiva dei valori di LDL-C secondo il principio "the lower, the better". Tali parametri dovranno essere associati all'adozione di uno stile di vita salutare che preveda la riduzione dei cibi

grassi, soprattutto saturi (insaccati, carni grasse, burro, latticini) e l'abolizione dei grassi idrogenati provenienti dalla manipolazione industriale del cibo (merendine, snack e prodotti da forno confezionati), la riduzione del consumo di alcol, l'assunzione preferibilmente di carni bianche rispetto a quelle rosse e di proteine animali provenienti dal pesce ricco di acidi grassi omega-3, il consumo abbondante di frutta e verdura, la predilezione per i condimenti dell'olio extravergine, l'esercitazione di attività fisica aerobica in modo regolare (150 minuti/settimana di attività moderata o 75 minuti/settimana di attività intensa e per i soggetti con ridotta mobilità esercizi in acqua, stretching o attività minime come camminare).

Una soluzione intermedia, che precede l'introduzione di farmaci in soggetti con rischio cardiovascolare lieve-moderato che non raggiungono la soglia ideale dopo adeguamento dello stile di vita, è l'assunzione di nutraceutici: integratori contenenti estratti alimentari come riso rosso fermentato purificato, fitosteroli, berberina ed estratto di carciofi il cui effetto di riduzione complessiva dei livelli di LDL-C è di circa 10-20%.

Nei soggetti a rischio cardiovascolare alto e molto alto in cui le cui misure dietetico-comportamentali si sono rivelate inefficaci o che presentano segni clinico-strumentali di danno cardiovascolare al momento della diagnosi, è necessario considerare il trattamento farmacologico.

L'opzione di prima linea è rappresentata dalle statine, farmaci in grado di inibire la sintesi di colesterolo endogeno. Le statine possono essere classificate a seconda della potenza dell'effetto ipolipemizzante, che può arrivare ad una riduzione massimale di oltre il 50% dei valori di LDL-C originari. Nonostante la comprovata sicurezza non sempre tali farmaci vengono ben tollerati: i disturbi più frequenti riguardano il distretto muscolare (spesso mialgie, infrequentemente miopatie), tuttavia gran parte di essi dipendono dall'effetto placebo, un meccanismo di condizionamento negativo prodotto dall'aspettativa del possibile effetto collaterale. Strategie terapeutiche associative prevedono l'utilizzo di ezetimibe, farmaco in grado di ridurre l'assorbimento intestinale di colesterolo, particolarmente utile nel potenziare la terapia ipolipemizzante in chi non raggiunge la soglia preposta con la sola terapia statinica o per ridurre la posologia della stessa in chi è intollerante. Tra le strategie attualmente autorizzate in Italia nei soggetti in prevenzione secondaria non in grado di raggiungere la soglia LDL-C con i farmaci sopra riportati ricordiamo Evolocumab e Alirocumab, anticorpi monoclonali inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) in grado di produrre una riduzione dei valori di LDL-C del 50-60%. Essi inibiscono la degradazione dei recettori delle LDL presenti sulla superficie epatocellulare, favorendo un maggior catabolismo epatico delle stesse. Tali farmaci, per quanto ancora di costo elevato e prescrivibilità ristretta, rappresentano in associazione o in alternativa alle statine, i farmaci di riferimento più efficaci nel trattamento delle forme più gravi di ipercolesterolemia.

Infine, di recente introduzione segnaliamo l'acido bempedoico, molecola di sintesi in grado di ridurre la sintesi endogena di colesterolo, con azione tuttavia epatospecifica, evitando gli eventi avversi a carico della muscolatura scheletrica presentati dalle statine e dalle quali si distingue anche per minore potenza ipolipemizzante e, propedeutico alle nuove prospettive terapeutiche ipolipemizzanti, Inclisiran, il "vaccino anti-colesterolo": acido

nucleico in grado di silenziare l'mRNA di PCSK9, ottenendo il medesimo effetto clinico degli inibitori di PCSK9 ma con una maggiore durata dell'effetto e un maggior profilo di sicurezza e soprattutto la cui somministrazione, sottocutanea, è su base semestrale con auspicabili effetti positivi sull'aderenza al trattamento, attualmente non sempre ottimale con la terapia tradizionale. Per quanto riguarda invece i valori ematici di trigliceridi, pazienti ad alto rischio con trigliceridi > 135 mg/dL, già in trattamento con statine, possono beneficiare del trattamento con icosapent etile (grassi omega-3) ad alti dosaggi in combinazione con la statina.

L'ipercolesterolemia, e in particolare livelli elevati di LDL-C, hanno quindi un ruolo chiave nell'insorgenza e nella progressione della malattia cardiovascolare aterosclerotica e nella relativa mortalità. Nonostante notevoli avanzamenti in campo diagnostico e terapeutico abbiano ridotto la mortalità correlata agli eventi cardiovascolari, solo attraverso la prevenzione cardiovascolare sarà possibile abbatterne mortalità e morbilità.

CVD risk	Rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni	Treatment goals
Very high risk	> =7.5% (< 50 years) >= 10% (50-69 years) >= 15% (70 years)	Ridurre l'LDL-C di almeno il 50% rispetto ai livelli basali e adottare un obiettivo terapeutico di LDL-C < 55 mg/dl
High risk	2.5 - <7.5% (< 50 years) 5 - <10% (50-69 years) 7.5 - <15% (>=70 years)	Ridurre l'LDL-C di almeno il 50% rispetto ai livelli basali e adottare un obiettivo terapeutico di LDL-C < 70 mg/dl
Low - Moderate risk	< 2.5% (< 50 years) < 5% (50-69 years) < 7.5% (>=70 years)	Ridurre l'LDL-C sotto i 100 mg/dl
Very very high risk (pazienti ad altissimo rischio che facciano un secondo evento vascolare entro 2 anni dal primo durante terapia con statine al dosaggio maggiore tollerabile)		Ridurre l'LDL-C sotto i 40 mg/dl

Tabella 1

Categorie di rischio di malattie cardiovascolari e target LDL-C.

[Bibliografia essenziale](#)

1. Visseren et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021.
2. Prevenzione Italia 2021, Giornale Italiano di Cardiologia, Suppl.1.N.5, 2021.
3. Banach M et al. (2022) Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. Eur Heart J. ehac556.