



GESTIONE DELLE DISLIPIDEMIE

Dove eravamo e dove andremo nel trattamento delle dislipidemie

a cura di

Amanda Spirito

Cardiolab, Galatone (LE)

Introduzione

Le dislipidemie rappresentano uno dei principali fattori di rischio modificabili per lo sviluppo di malattie cardiovascolari aterosclerotiche (ASCVD), che costituiscono la prima causa di mortalità nei Paesi industrializzati. L'LDL-colesterolo (LDL-C) rimane il bersaglio prioritario degli interventi terapeutici, sulla base del principio "the lower, the better": riduzioni progressive dell'LDL-C sono correlate a un beneficio cardiovascolare proporzionale e continuo.

Le linee guida ESC/EAS del 2019, aggiornate nel 2025 con un "Focused Update", ribadiscono il ruolo centrale della terapia ipolipemizzante, introducendo novità rilevanti sia nella stratificazione del rischio che nelle opzioni farmacologiche disponibili. L'obiettivo di questo lavoro è analizzare i meccanismi fisiopatologici, discutere le strategie terapeutiche attuali e riflettere sulle prospettive future nella gestione delle dislipidemie.

Meccanismi fisiopatologici

L'aterosclerosi è un processo cronico, infiammatorio e multifattoriale, scatenato dall'accumulo di LDL-C subendoteliale. Le particelle LDL ossidate e modificate promuovono il reclutamento di monociti/macrofagi e la formazione di cellule schiumose, costituendo il nucleo lipidico della placca aterosclerotica.

Il ruolo dei recettori LDL epatici è cruciale nella clearance delle lipoproteine circolanti. Qualsiasi condizione che ne riduca il numero o la funzionalità (mutazioni genetiche, aumento dell'attività della proteina PCSK9, eccesso di apolipoproteina B) determina un incremento dell'LDL-C plasmatico.

Altri meccanismi, sebbene meno centrali, partecipano al rischio cardiovascolare: riduzione di HDL funzionali, aumento di lipoproteine(a) [Lp(a)], ipertrigliceridemia con incremento di particelle aterogene remnant. Inoltre, condizioni endocrine (es. menopausa, diabete mellito), renali e infiammatorie croniche possono aggravare il profilo lipidico e amplificare il rischio.

Discussione dell'argomento

Stratificazione del rischio e obiettivi terapeutici

Il Focused Update 2025 sottolinea l'uso degli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP per stimare il rischio cardiovascolare globale, includendo eventi non fatali e fasce di età più avanzate.

Gli obiettivi terapeutici sono così definiti:

- Rischio estremo (recidive o ASCVD polivascolare): LDL-C < 40 mg/dL (classe IIb).
- Rischio molto alto: LDL-C < 55 mg/dL e riduzione $\geq 50\%$ dal basale.
- Rischio alto : LDL-C < 70 mg/dL e riduzione $\geq 50\%$.
- Rischio moderato: LDL-C < 100 mg/dL.
- Rischio basso: LDL-C < 116 mg/dL (opzionale).

Tale approccio mira a un abbassamento precoce e intensivo, soprattutto in prevenzione secondaria.

Terapie disponibili

Statine: rimangono la prima scelta grazie alla robusta evidenza di riduzione della mortalità cardiovascolare. Agiscono inibendo l'HMG-CoA reduttasi, aumentando l'espressione dei recettori LDL epatici. La risposta varia in base al tipo e al dosaggio. Effetti collaterali come mialgie e rialzo delle transaminasi condizionano l'aderenza.

Ezetimibe: inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo. In monoterapia riduce LDL-C di circa il 18%, ma mostra massima efficacia in combinazione con statine.

Acido bempedoico: nuovo farmaco orale che inibisce l'ATP-citrato liasi. Essendo attivato solo a livello epatico, riduce il rischio di mialgie. Utile nei pazienti intolleranti alle statine.

Inibitori di PCSK9 e inclisiran: riducono LDL-C fino al 60%. Inclisiran, RNA interferente, consente somministrazione semestrale migliorando l'aderenza.

Evinacumab: anticorpo anti-ANGPTL3 approvato per l'ipercolesterolemia familiare omozigote.

Ruolo della dieta e degli integratori

La dieta ipolipidica e lo stile di vita sano restano fondamentali. Interventi dietetici consentono riduzioni modeste di LDL-C (5–15%). Gli integratori non trovano raccomandazione nelle linee guida per mancanza di evidenze robuste; alcune sostanze (riso rosso fermentato, berberina, steroli vegetali) possono essere considerate in casi selezionati.

Popolazioni particolari

Donne in menopausa: l'aumento di LDL-C e grasso addominale amplifica il rischio cardiovascolare.

Anziani: SCORE2-OP consente una migliore stratificazione. Le statine sono efficaci anche oltre gli 80 anni se valutati rischio/beneficio e fragilità.

Ipercolesterolemia familiare: richiede trattamento intensivo e precoce, spesso combinato.

Ipertrigliceridemia e nuove terapie

L'ipertrigliceridemia è un altro importante fattore di rischio cardiovascolare e pancreatico, spesso associato a sindrome metabolica, diabete e obesità. Le modifiche dello stile di vita e il controllo delle comorbidità restano il cardine del trattamento, mentre sul piano farmacologico trovano impiego fibrati, omega-3 ad alte dosi e, in casi selezionati, niacina.

Recentemente sono emersi nuovi farmaci mirati: tra questi, l'olezarsen (oligonucleotide antisense diretto contro l'apolipoproteina C-III) ha dimostrato riduzioni significative dei trigliceridi plasmatici e miglioramento del profilo lipidico aterogenico. Altri candidati, come i modulatori di ANGPTL3 (es. vupanorsen, evinacumab in studi preliminari sull'ipertrigliceridemia), rappresentano ulteriori prospettive future. L'obiettivo è ridurre il rischio residuo legato a particelle ricche di trigliceridi, complementando l'efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti.

Nuovi target terapeutici: lipoproteina(a)

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è un fattore di rischio indipendente e geneticamente determinato per lo sviluppo di aterosclerosi e stenosi valvolare aortica. Valori elevati di Lp(a) sono correlati a eventi cardiovascolari precoci, indipendentemente dall'LDL-C. Attualmente non esistono terapie approvate per la riduzione selettiva di Lp(a), ma sono in corso studi clinici con farmaci innovativi. Tra questi, gli oligonucleotidi antisense (es. pelacarsen) e i piccoli RNA interferenti (es. olpasiran) hanno mostrato riduzioni >80% dei livelli plasmatici di Lp(a), aprendo scenari promettenti per la prevenzione secondaria nei pazienti ad alto rischio. Questi trattamenti potrebbero rappresentare il prossimo grande cambiamento nella gestione delle dislipidemie.

Conclusioni e prospettive future

La gestione delle dislipidemie si sta spostando verso un approccio sempre più personalizzato. Le prospettive future includono: maggiore diffusione di farmaci innovativi, strategie di medicina di precisione, implementazione di modelli digitali per l'aderenza e possibili terapie geniche.

In sintesi: ogni riduzione dell'LDL-C si traduce in beneficio clinico. Le nuove terapie consentono oggi di raggiungere livelli un tempo impensabili, aprendo la strada a una prevenzione cardiovascolare sempre più efficace.

Bibliografia

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020;41:111-188.
2. Visseren FLJ, et al. 2025 ESC/EAS Focused Update on Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025.
3. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713-1722.
4. Nissen SE, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med. 2023;388:1353-1364.

5. 5. Koskinas KC, et al. Ezetimibe and cardiovascular outcomes: current evidence. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23:140.
6. 6.Francois Mach et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 111-188