

Come e Perché Trattare le Dislipidemie a Scopo Preventivo

Roberto Volpe

Trattare i fattori di rischio delle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica è fondamentale, perché molti di essi sono modificabili. E, aspetto fondamentale di tutte le strategie di prevenzione cardiovascolare, è trattare l'ipercolesterolemia e, seppur con un ruolo meno cruciale, anche l'ipertrigliceridemia (1). Purtroppo, però, i dati italiani dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare ci dimostrano che, in Italia, il grado di controllo dell'ipercolesterolemia rimane insufficiente, essendo adeguatamente trattati solo il 17% delle donne e il 24% degli uomini (2). Per questo motivo, ai fini di una più efficace prevenzione cardiovascolare, appare fondamentale migliorare il livello di diagnosi e controllo dell'ipercolesterolemia

La diagnosi dell'ipercolesterolemia familiare

La diagnosi precoce di ipercolesterolemia familiare è di fondamentale importanza: infatti, se non trattati, i pazienti eterozigoti hanno un'alta probabilità di sviluppare una cardiopatia ischemica prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 anni nelle donne (3). Aldilà dell'identificazione mediante screening di una mutazione genetica, quasi sempre, mediante un'accurata anamnesi familiare e personale, si può fare una diagnosi clinica, nei nostri ambulatori. Essa, partendo da livelli molto elevati di C-LDL riscontrati in più misurazioni, si basa su storia familiare, storia di cardiopatia ischemica in giovane età e presenza di xantomi tendinei ed arco corneale. Chiaramente, vanno escluse tutte le cause secondarie di ipercolesterolemia, quali insufficienza renale o epatica, ipotiroidismo, uso di alcuni farmaci (beta-bloccanti e diuretici ad alte dosi, cortisonici, androgeni, anabolizzanti) (2). Attualmente, lo score diagnostico più usato è quello formulato dal **Dutch Lipid Clinic Network**.

Come trattare l'ipercolesterolemia

Ma, una volta individuato il soggetto ipercolesterolemico, con quale strategia e con che intensità va trattato? Molto dipende dal profilo di rischio del paziente che appare in rapporto non solo con l'entità dell'ipercolesterolemia, ma anche dalla copresenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e dalla presenza o meno di pregressi eventi cardiovascolari. Attualmente il sistema di valutazione del rischio cardiovascolare più utilizzato in Europa è lo **SCORE** (1), che stima il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari su base ischemica a 10 anni: in base ad esso, possiamo classificare il rischio cardiovascolare del nostro paziente ipercolesterolemico in molto elevato, elevato, moderato e basso. E a seconda della categoria rischio, varierà il livello di colesterolo-LDL (C-LDL) raccomandato che andrà, in accordo con le linee guida delle Società europee di Cardiologia e Aterosclerosi, rispettivamente, da < 55, a < 70, a < 100, a <115 mg/dL (figura 1) (3).

RECOMMENDED TREATMENT GOALS FOR LDL-C LOWERING THERAPY: 2016 VS 2019

ESC ESCAPES GUIDELINES
 2019 ESC/ESAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk
 The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (ESAS)
 Authors/Task Force Members: Francisco Mach¹ (Chairperson) (Switzerland), Colin Reagen² (Chairperson) (United Kingdom), Alberto L. Catapano³

Risk category	LDL goals (starting with untreated LDL-C)	
	2016	2019
Very-high risk	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL)	<1.4 mmol/L (55 mg/dL) and >50% ↓
High-risk	<2.6 mmol/L (100 mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 2.6–5.2 mmol/L (100–200 mg/dL)	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) and >50% ↓
Moderate-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<2.6 mmol/L (100 mg/dL)
Low-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)

For patients with ASCVD experiencing a second vascular event within 2 years while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) is recommended

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.
 Adapted from: Catapano AL, et al. Eur Heart J 2016;37:2999-3058. Mach F, et al. Eur Heart J 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz456. Epub ahead of print.

Figura 1

Terapia ipocolesterolemizzante

Il trattamento dell'ipercolesterolemia non può prescindere da una **dieta** ipolipidica (con riduzione, in modo particolare, dei grassi saturi) e l'utilizzo di alimenti funzionali come le fibre o gli alimenti arricchiti in fitosteroli (4), ma non sempre con essa si riesce a raggiungere i valori di C-LDL raccomandati.

Per efficacia e sicurezza, i farmaci di riferimento sono le **statine**. Esse, in funzione del tipo e della dose impiegata, possono ridurre il C-LDL anche del 50% (7). La riduzione nel tempo della colesterolemia si accompagna ad una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità non solo cardiovascolare, ma anche totale (2). Gli effetti indesiderati di questa classe di farmaci nella maggior parte dei casi sono di modesta entità. Tra questi ricordiamo l'incremento delle transaminasi e le mialgie con astenia muscolare e/o aumento dei livelli di creatinofosfochinasi che, seppur frequenti, raramente conducono a una vera miopatia (2). Inoltre, le statine possono aumentare l'incidenza di diabete mellito fino anche al 10% dei pazienti trattati, probabilmente per un'influenza delle statine sulla secrezione e sulla sensibilità all'insulina (2). Tuttavia, vi è accordo unanime da parte della comunità scientifica circa l'indicazione all'impiego delle statine nei pazienti diabetici, in virtù degli evidenti benefici ottenuti nella prevenzione di eventi cardiovascolari anche in questa categoria di pazienti (1).

Ezetimibe e inibitori della PCSK9

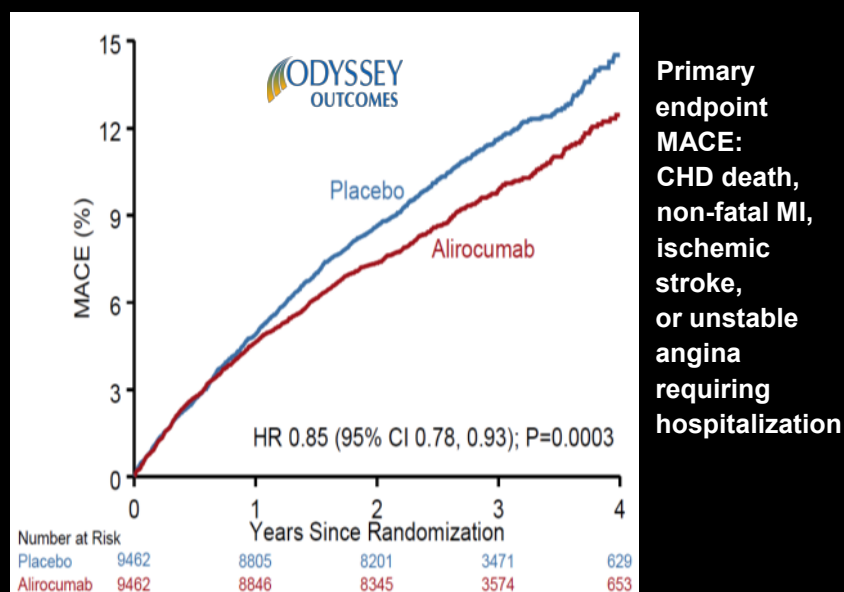
Nei casi di intolleranza alle statine, ma anche e soprattutto nei casi in cui si debba essere più incisivi al fine di raggiungere l'obiettivo terapeutico, possiamo ricorrere all'ezetimibe e agli inibitori della PCSK9 (5), mentre l'impiego della lomitapide e della LDL-afèresi è riservato al trattamento dei pochissimi pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (2).

L'**ezetimibe** bloccando la lipoproteina coinvolta nell'assorbimento intestinale di colesterolo, ne inibisce l'assorbimento intestinale e, conseguentemente, riduce i livelli di C-LDL di circa il 20% (2). Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante, essendo diverso da quello delle statine, ne permette l'associazione in assoluta tranquillità (non sono riportati importanti effetti indesiderati, sia in monoterapia che in associazione) con un beneficio aggiuntivo sia in termini di aumento della possibilità che i soggetti trattati con la terapia di associazione raggiungano i valori di C-LDL target, sia di riduzione degli eventi cardiovascolari, come nello studio di prevenzione secondaria IMPROVE-IT (6).

Gli **anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9** (Protein Convertase Subtilisin-Kexin 9), inibendo la degradazione del recettore per le LDL, aumentano la clearance delle LDL con una riduzione del C-LDL fino al 60-70% in aggiunta rispetto a quanto già fanno statine ed ezetimibe (7). Sono diversi, ormai gli studi (ad es., l'ODISSEY con l'alirocumab) (Figura 2) o il FOURIER con l'evolocumab) in cui è stata evidenziata una significativa riduzione di eventi e mortalità cardiovascolare (8,9).

Va detto, comunque, che l'impiego di tali farmaci, per via dell'alto costo di ogni singola dose (che viene somministrata ogni due settimane per via sottocutanea), è attualmente regolato dall'impiego di un rigido piano terapeutico.

ODYSSEY: 18.000 paz con SCA e C-LDL>70 mg/dL
Alirocumab 75-150 mg/14gg per 2-5 anni
riduzione C-LDL -52%



Note Bibliografiche

- 1) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al: 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37:2999-3058.
- 2) Volpe M, Volpe R, Gallo G, et al: 2017 position paper of the Italian Society for Cardiovascular Prevention (SIPREC) for an update clinical management of hypercholesterolemia and cardiovascular risk: executive document. High Blood Press Cardiovasc 2017;24:313-329.
- 3) The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European heart Journal 2020;41:111-188.
- 4) Volpe R and Cicero A: Non-pharmacological treatment of hypercholesterolemia. In Recent Advances in Cardiology, Mile J and Ambrosio G Editors, Nova Science Publishers Inc. New York, 2014, 23-54. ISBN 978-1-63117-286-1
- 5) Parhofer KG: New approaches to address dyslipidemia. Curr Opin Lipidol. 2017;28:452-7.
- 6) Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al on behalf of the IMPROVE-IT Investigators: Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs. without diabetes: results from IMPROVE-IT. Circulation 2017. DOI: 10.1161/AHA.117.030950.
- 7) Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A: PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. World J Cardiol. 2017;9:76-91.
- 8) Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al: Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY Outcomes Trial. J Am Coll Cardiol 2019;74:1167-1176.
- 9) Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al: Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (Further cardiovascular outcomes research with PCSK9-inhibition in subjects with elevated risk). Circulation 2018;137:338-350.