

Statine in prevenzione cardiovascolare primaria: quando e a chi

Statins in primary cardiovascular prevention: when and for whom

Marco Prastaro¹, Ignazio Grattagliano², Andrea Zanchè¹

¹SIMG macroarea cronicità; ²SIMG Vice-Presidente

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Statine in prevenzione cardiovascolare primaria: quando e a chi 33 (03):18-21.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

Le dislipidemie configurano un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da un'alterazione qualitativa e/o quantitativa delle lipoproteine sieriche. La dimostrazione dell'impatto aterogeno dell'ipercolesterolemia principia con gli studi di Anitschkow e Chalotow, ad inizio del secolo scorso.

Gli eventi cellulari e molecolari che innescano l'aterogenesi conseguono ad un'esposizione protratta ed incongrua di lipoproteine come LDL, VLDL, remnant e Lp(a), il cui accumulo nello spazio sub-endoteliale sancisce l'origine della stria lipidica. L'attivazione della flogosi promuove la progressione della lesione ateromica, che può assumere caratteristiche di stabilità o vulnerabilità.

L'approccio terapeutico consta di interventi prettamente dietetici e prescrizione di agenti ipolipemizzanti¹. Tra essi, una posizione di primo piano compete alle statine, inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi, che determinano anche un incremento dell'attività recettoriale periferica (*up-regulation*), con accentuazione della LDL clearance.

Attualmente in Italia sono commercializzate sei differenti statine (Tabella 1), la cui rimborsabilità è soggetta alla nota AIFA 13.

Le statine sono classificate in derivati naturali, semi-sintetici e sintetici; non differiscono per farmacodinamica (azione di classe), ma per parametri chimici [idrofilia (pravastatina e rosuvastatina), lipofilia (simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina)] e farmacocinetici, che permettono la distinzione in statine ad alta, moderata e bassa intensità (Tabella 1). Ad eccezione della pravastatina, tutte subiscono un effetto di primo passaggio, dato importante per eventuali interazioni farmacologiche.

QUANDO E A CHI PRESCRIVERE UNA STATINA IN PREVENZIONE PRIMARIA?

Negli adulti ad alto rischio cardiovascolare, le statine, usate in prevenzione primaria, riducono la mortalità per tutte le cause (RR 0.92; ARD -0.35%), l'infarto miocardico (RR 0.67; ARD -0.85%), l'ictus (RR 0.78; ARD -0.39%) e gli esiti compositi di malattia cardiovascolare (RR 0.72; ARD -1.28%)².

Di seguito, passeremo brevemente in rassegna le principali indicazioni che giustificano un intervento ipolipemizzante in prevenzione primaria, in accordo con le più recenti linee-guida³.

A. Adulti non diabetici con SCORE2

o SCORE2-OP ≥20%

Categoria di rischio: molto alto. **Target LDL:** <70 mg/dL. Lo SCORE2 (*Systematic Coronary Risk Evaluation 2*) è un algoritmo clinico utilizzato per stimare il rischio a 10 anni di un primo evento cardiovascolare maggiore, fatale o non fatale, in individui europei tra i 40 e i 69 anni. Lo SCORE2-OP (*Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons*) costituisce uno strumento specificamente studiato per la popolazione anziana. Un punteggio ≥20% implica un rischio cardiovascolare molto alto.

Se il rischio di contrarre eventi cardiovascolari maggiori, fatali o non fatali, a 10 anni è ≥20% (SCORE2 o SCORE2-OP)³: prescrivere una terapia ipocolesterolemizzante efficace fino al raggiungimento del goal lipometabolico.

B. Adulti con malattia renale cronica severa, in assenza di ASCVD

Categoria di rischio: molto alto. **Target LDL:** <70 mg/dL. La progressione della nefropatia cronica correla con un incremento del rischio cardiovascolare.

Pazienti affetti da insufficienza renale cronica severa (eGFR <30 ml/min/1.73 mq)³: le statine rappresentano il caposaldo terapeutico nella gestione della dislipidemia indotta dalla nefropatia cronica. Le caratteristiche farmacocinetiche dell'atorvastatina giustificano il suo razionale di impiego in questa categoria peculiare di pazienti⁴.

C. Pazienti con diabete mellito di lunga durata ovvero associato a fattori di rischio cardiovascolari noti, senza ASCVD

Categoria di rischio: molto alto. **Target LDL:** <70 mg/dL. Nelle persone con diabete mellito, il rischio di contrarre malattie cardiovascolari si manifesta con una probabilità da 2 a 4 volte più alta rispetto al resto della popolazione.

Pazienti affetti da diabete mellito con ≥3 fattori di rischio cardiovascolari maggiori o insorgenza di DM1 di lunga durata (>20 anni)³: prescrivere una terapia ipolipemizzante, prediligendo statine ad alta intensità, al fine di conseguire celermente il *target* lipo-metabolico.

D. LDL-C molto alto (≥190 mg/dL) ovvero CT molto alto (>310 mg/dL) ovvero riscontro di PA ≥180/110 mmHg, in assenza di ASCVD

Categoria di rischio: alto. **Target LDL:** <100 mg/dL. Livelli particolarmente alti di colesterolo depongono usualmente per varianti di condizione geneticamente determinata.

Bambini di età ≥8 anni con livelli di LDL-C ≥155 mg/dL (≥4,0 mmol/L) e diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare: intraprendere precocemente una terapia statinica, al fine di massimizzare la prevenzione primaria e contenere il *burden* patologico⁵. Per perfezionare l'inquadramento diagnostico-terapeutico, in età pediatrica è sempre appropriato compulsare i percentili dei lipidi plasmatici. Adulti con LDL-C ≥190 mg/dL (≥4,9 mmol/L)³: accanto ad una rivisitazione del regime dietetico è confacente avviare una terapia ipolipemizzante con statine ad alta intensità, vagliando un'eventuale implementazione farmacologica se lontani dal *goal* lipo-metabolico. Se diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare e presenza in

anamnesi di uno o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, il rischio diventa molto alto ed il *target* da raggiungere scema a <70 mg/dL.

Negli adulti affetti da sitosterolemia, patologia geneticamente determinata sovente contraddistinta da elevati valori di LDL-C: le statine non sono indicate⁶.

E. Diabete insorto da almeno 10 anni o in presenza di altri fattori di rischio, senza ASCVD

Categoria di rischio: alto. **Target LDL:** <100 mg/dL. Le alterazioni quali-quantitative delle particelle lipoproteiche definiscono l'insorgenza della dislipidemia aterogena, tipica del paziente affetto da diabete mellito.

Pazienti con diabete mellito senza danno d'organo, ma con durata di malattia ≥10 anni ovvero con uno o più fattori di rischio cardiovascolare³: prediligere statine ad intensità moderata; se distanti dal *target* lipo-metabolico, operare *switching* farmacologico verso molecole ad azione più incisiva.

F. Adulti con insufficienza renale cronica moderata, in assenza di ASCVD

Categoria di rischio: alto. **Target LDL:** <100 mg/dL. La malattia renale cronica, già nelle fasi iniziali, determina importanti variazioni delle lipoproteine circolanti.

Le caratteristiche principali del profilo lipidico in questi pazienti sono: aumento dei valori plasmatici dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL, incremento delle LDL piccole e dense in grado di penetrare nella parete vascolare con maggiore facilità e subire il processo di ossidazione.

Pazienti affetti da insufficienza renale cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/1.73 mq)³: le LG NICE raccomandano atorvastatina 20 mg per la prevenzione primaria o secondaria negli adulti con malattia renale cronica, optando per un'implementazione farmacologica qualora il *target* lipidemico non risultasse conseguito⁷.

Dati osservazionali statunitensi mostrano un persistente sottoutilizzo di statine nella prevenzione primaria di adulti con malattia renale cronica, nonostante il rischio cardiometabolico elevato⁸.

Tabella 1 - Statine: posologia, intensità e risposta attesa

STATINE	BASSA INTENSITÀ Riduzione LDL <30%	MODERATA INTENSITÀ Riduzione LDL ≥ 30% e <50%	ALTA INTENSITÀ Riduzione LDL ≥ 50%
Lovastatina	20 mg	40 mg	
Pravastatina	20 mg	40 mg	
Simvastatina	10 mg	20 - 40 mg	
Fluvastatina		80 mg	
Atorvastatina		10 - 20 mg	40 - 80 mg
Rosuvastatina		5 - 10 mg	20 - 40 mg

G. Adulti non diabetici con SCORE2

o SCORE2-OP $\geq 10\%$ e $< 20\%$

Categoria di rischio: alto. **Target LDL:** < 100 mg/dL.

Un punteggio di SCORE2 o SCORE2-OP $\geq 10\%$ e $< 20\%$ implica un rischio cardiovascolare alto.

Adulti di età compresa tra 40 e 69 anni e diagnosi di ipercolesterolemia poligenica: accanto ad una rivisitazione del regime dietetico è utile considerare una terapia ipolipemizzante congrua³. In particolare, se il rischio di contrarre eventi cardiovascolari maggiori, fatali o non fatali, a 10 anni è $\geq 10\%$ e $< 20\%$ (SCORE2 o SCORE2-OP): prescrivere una statina ad intensità moderata; in assenza di goal lipo-metabolico, perfezionare il regime farmacologico.

H. Adulti non diabetici di età < 40 anni con LDL-C < 190 mg/dL

Categoria di rischio: n.d. **Target LDL:** da valutare in funzione della clinica e della storia anamnestica.

SCORE2 stima il rischio a 10 anni di un primo evento cardiovascolare maggiore in individui europei tra i 40 e i 69 anni. In questa tipologia di pazienti, pertanto, non è possibile utilizzare SCORE2.

Non essendo validato l'algoritmo SCORE2, è necessario integrare clinicamente il *burden* di malattia con il rischio cardiovascolare. Per i pazienti di età ≥ 35 anni senza malattie cardiovascolari, il rischio *lifetime* può essere calcolato utilizzando il modello LIFE-CVD2 (www.u-prevent.com). Questo strumento consente di valutare gli effetti di vari interventi (farmacologici e non) sul rischio cardiovascolare nel corso della vita⁹.

I. Anziani dislipidemici e SCORE2-OP

Categoria di rischio: molto alto se punteggio $\geq 15\%$; alto se punteggio $\geq 7.5\%$ e $< 15\%$. **Target LDL:** rischio molto alto < 70 mg/dL; rischio alto < 100 mg/dL.

Lo SCORE2-OP individua un algoritmo clinico utilizzato per stimare il rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari (fatali o non fatali) in soggetti di età compresa tra 70 e 89 anni.

I dati di uno studio di coorte retrospettivo suggeriscono che le statine usate in prevenzione primaria in soggetti con età ≥ 70 anni riducono i MACEs (*Major Adverse Cardiovascular Events*) e la mortalità per tutte le cause senza un evidente rischio di contrarre diabete mellito¹⁰.

STATINE ED EFFETTI AVVERSI

Tutte le statine, in quanto farmaci, possono causare reazioni avverse; tra le più comuni: gli effetti sul muscolo scheletrico, rubricati sotto l'acronimo SAMS (sintomi muscolari associati all'assunzione di statine).

Il PROSISA study¹¹, indagine osservazionale/retrospettiva, multicentrica in *real-life setting*, ha palesato una prevalenza di SAMS, all'interno della popolazione esaminata ($n=16717$) pari a 9.6% ($n=1599$); nondimeno, è interessante rimarcare come in solo $1/3$ circa di questi pazienti ($n=504$) siano stati ratificati sintomi compatibili con SAMS in seguito a sospensione/rinnovo della terapia ipolipemizzante con statine.

Un RCT con disegno N-of-1, in doppio cieco, pubblicato su NEJM¹², ha inoltre evidenziato il ruolo non secondario suscitato dall'effetto *nocebo*: circa il 90% dei sintomi muscolari in pazienti avviati a terapia statinica era parimenti documentato durante l'assunzione di placebo. Lo studio, avendo oggettivato un *nocebo ratio*= 0.90 , induce una riflessione clinica, duttile e circostanziata. I sintomi muscolari che insorgono durante la terapia statinica possono individuare molteplici cause, non ineluttabilmente ri-

conducibili all'azione del farmaco. Una percentuale non trascurabile di effetti avversi può derivare dalla pertinace convinzione che l'incipit farmacologico produrrà dolori muscolo-scheletrici. Studi in grado di utilizzare le più moderne tecniche di MRI funzionale dell'encefalo, per sondare la possibile attivazione di aree strategiche della corteccia prefrontale direttamente correlate ad una distorta esperienza del dolore (dispercezione algica), hanno assodato la plausibilità di un effetto *drucebo* negativo associato a trattamento statinico¹³.

Le statine possono determinare insufficienza epatica. Nondimeno, tale evenienza è estremamente rara e concerne circa lo 0.001% dei soggetti trattati⁴. Studi clinici hanno acclarato che una percentuale variabile tra lo $0.5-2\%$ di pazienti in terapia statinica presenta un'elevazione modica delle concentrazioni delle transaminasi, in assenza di una chiara sintomatologia riferita⁴. Tale condizione si manifesta prevalentemente nei primi mesi di terapia, sembra dose-dipendente e non necessariamente correla con un danno epatico istologicamente documentato. Sebbene le cause di un simile evento non siano completamente note, appare verosimile che una distorsione del plasmalemma degli epatociti determini un incremento della permeabilità di membrana, con estrusione di enzimi endocellulari (*leakage*). Un attento monitoraggio della funzionalità epatica, in questi casi, è sempre utile. Le attuali linee guida raccomandano di interrompere la terapia statinica (valutando altre strategie ipolipemizzanti) in caso di valori di ALT ≥ 3 ULN, in almeno due occasioni consecutive⁴.

Un recente lavoro pubblicato su *The Lancet*¹⁴ e condotto dalla *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* – un gruppo internazionale di ricerca composto di esperti – ha analizzato il profilo farmacologico delle statine, con risultati originali. I dati sugli eventi avversi provenienti da studi clinici randomizzati in cieco non supportano relazioni causali tra la terapia con statine e la maggior parte delle condizioni registrate sotto la voce "effetti avversi". Altri 19 studi hanno confrontato le statine con il placebo (123.940 partecipanti, *follow-up* mediano di 4.5 anni [IQR 3,1–5,4]). Oltre alle possibili collateralità sul tessuto muscolo-scheletrico e sull'assetto glico-metabolico, solo 4 dei 66 ulteriori effetti indesiderati convenzionalmente attribuiti alle statine risultavano significativi, e cioè: transaminasi epatiche anormali (RR 1.41 [95% CI 1.26–1.57]) e altre anomalie nei test di funzionalità epatica (RR 1.26 [1.12–1.41]); alterazione della composizione urinaria (RR 1.18 [1.04–1.33]); edema (RR 1.07 [1.02–1.12])¹⁴.

Infine, giova rammentare come le statine, ampiamente prescritte per gli indiscussi benefici cardiovascolari, possano parimenti espletare effetti neuroprotettivi. In una metanalisi recente di 55 studi osservazionali, con oltre 7 milioni di pazienti coinvolti⁸, l'uso di statine è stato chiaramente associato ad una riduzione significativa del rischio di demenza (HR 0.86; [IC] 95%: da 0.82 a 0.91; $p < 0,001$). Nello specifico, è emersa una diminuzione del rischio di malattia di Alzheimer (HR 0.82; IC al 95%: da 0.74 a 0.90; $p < 0,001$) e demenza vascolare (HR 0.89; IC al 95%: da 0.77 a 1.02; $p = 0.093$)¹⁵. I dati di un ulteriore lavoro, scaturito dall'analisi di 35 studi di coorte per un totale di oltre 6.306.043 partecipanti, sono stati aggregati e hanno indicato che l'impiego di statine correla effettivamente con un ridotto rischio di demenza (HR: 0,79, IC al 95%: 0,71-0,88)¹⁶.

CONCLUSIONI

Ad oggi, il corretto utilizzo delle statine rimane un baluardo strategico nel *management* clinico delle ipercolesterolemie. La valutazione degli effetti avversi è certamente fondamentale, sia

in fase di abbrivio terapeutico, sia durante l'intero periodo di *follow-up*. Nondimeno, la letteratura conduce ad una riflessione più ampia intorno a queste molecole, il cui impiego ha largamente contribuito a rideterminare l'evoluzione clinica dell'aterosclerosi, soprattutto quando adoperate in prevenzione primaria.

Bibliografia

1. Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of Statins. *Adv Clin Chem* 2016;73:127-68.
2. Chou R, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2022;328:754-71.
3. Mach F, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-78.
4. Newman CB, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38-e81.
5. Reijman MD, et al. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:652-61.
6. Tada H, et al. Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:791-801.
7. NICE 2023. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng238.
8. Iyalomhe OE, et al. Use of statins for primary prevention among individuals with CKD in the United States: a cross-sectional, time-trend analysis. *Am J Kidney Dis* 2025;85:421-31.e1.
9. Hageman SHJ, et al. Prediction of individual lifetime cardiovascular risk and potential treatment benefit: development and recalibration of the LIFE-CVD2 model to four European risk regions. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:1690-9.
10. Lavie G, et al. Statin therapy for primary prevention in the elderly and its association with new-onset diabetes, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Am J Med* 2021;134:643-52.
11. Casula M, et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med* 2021;290:116-28.
12. Wood FA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med* 2020;383:2182-4.
13. Robinson JG. The neuropsychology of statin intolerance. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:153-4.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Electronic address: ctt@ndph.ox.ac.uk; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Lancet* 2026;407:689-703..
15. Westphal Filho FL, et al. Statin use and dementia risk: a systematic review and updated meta-analysis. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025;11:e70039.
16. Du Y, et al. The role of statins in dementia or Alzheimer's disease incidence: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Pharmacol* 2025;16:1473796.