

Il controllo della colesterolemia LDL nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari

A cura di NFI – Nutrition Foundation of Italy

Milano, dicembre 2022

Basato sui 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

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 Cignarella (i), Furio Colivicchi (j), Agostino Consoli (k), Francesco Landi (l), Maurizio Lucarelli (m), Dario Manfellotto (n), 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) SIMMED – 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 Cardiologici 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

Approccio sequenziale alla gestione dei livelli della colesterolemia LDL nel paziente in prevenzione primaria

- Anamnesi e valutazione clinica
- Definizione del rischio cardiovascolare
- Ricalcolo del rischio cardiovascolare sulla base di alcuni fattori di rischio aggiuntivi
- Identificazione del target per il colesterolo LDL e della distanza tra il valore basale ed il target stesso
- Selezione dell'approccio terapeutico da adottare:
 - Interventi sullo stile di vita
 - Indicazione di integratori e/o alimenti funzionali
 - Prescrizione di farmaci ipocolesterolemizzanti e/o loro combinazioni
- Ottimizzazione della compliance

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 la corrispondenza temporale con eventuali terapie farmacologiche o con la comparsa di specifiche patologie, per **identificare le forme iatrogene o secondarie**.
- Esplorare 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.**

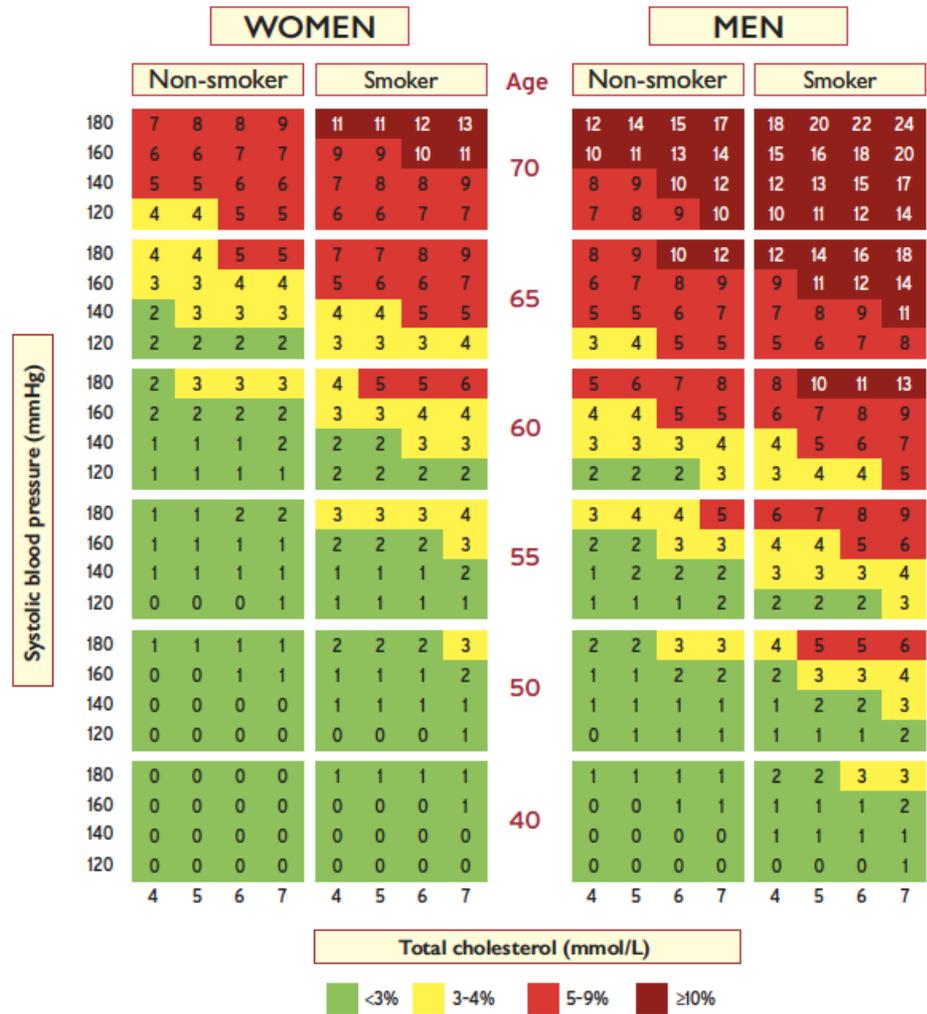
Esami di laboratorio

- Il profilo lipidemico di routine include la determinazione dei livelli plasmatici di **colesterolo totale e HDL e dei trigliceridi**.
- Il livello del **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).
- La determinazione dei livelli plasmatici dell'**apoB-100** non è raccomandata
- È suggerita invece la determinazione dei livelli **della proteina C reattiva (PCR-hs)**
- I livelli circolanti della **lipoproteina (a)** dovrebbero essere misurati almeno in una singola occasione nel corso della vita.
- Con l'obiettivo di escludere la presenza di **forme secondarie** di ipercolesterolemia vanno determinati 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, o CAC, 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.

Stima del rischio cardiovascolare: le carte SCORE



10-year risk of fatal CVD; Low-risk regions of Europe

Definizione dei livelli di rischio cardiovascolare e dei target per il colesterolo LDL secondo le linee guida ESC/EAS del 2019 per il trattamento delle dislipidemie

Very High Risk

Target:
≤55 mg/dL
& reduction ≥ 50%

People with any of the following:

Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.

DM with target organ damage, a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).

Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).

A calculated SCORE >_10% for 10-year risk of fatal CVD.

FH with ASCVD or with another major risk factor.

High Risk

Target:
≤70 mg/dL
& reduction ≥ 50%

People with:

Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥ 180/110 mmHg.

Patients with FH without other major risk factors.

Patients with DM without target organ damage, a with DM duration ≥ 10 years or another additional risk factor.

Moderate CKD (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²).

A calculated SCORE ≥ 5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.

Moderate Risk

Target:
≤100 mg/dL

People with:

Calculated SCORE ≥1 % and <5% for 10-year risk of fatal CVD.

Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors.

Low risk

Target:
≤116 mg/dL

People with:

Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD

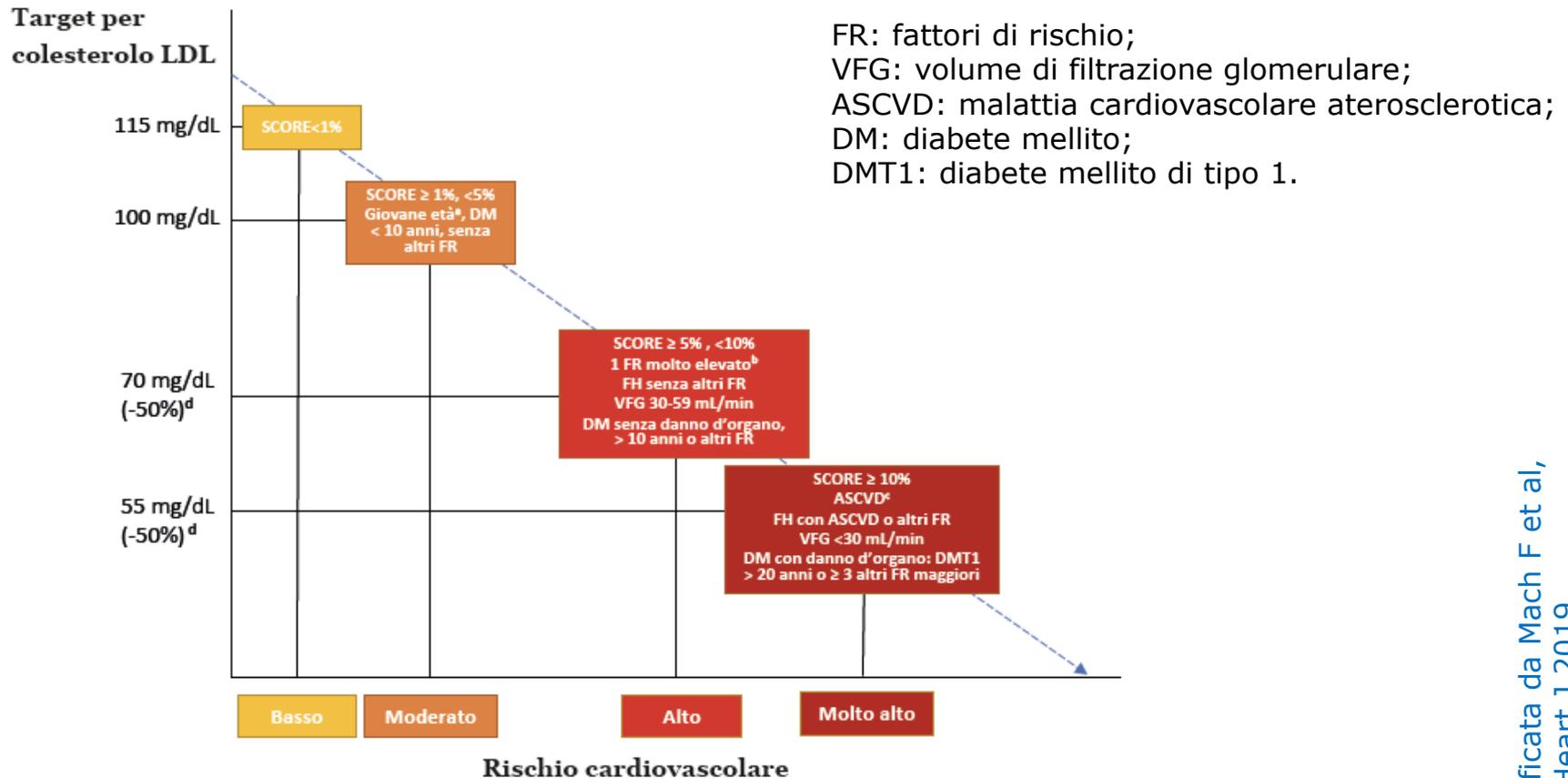
Recurrent CV events under therapy

Target:
≤40 mg/dL

Patients with recurrent CV events under therapy:

for patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered.

Target per il colesterolo LDL in soggetti con crescenti livelli di rischio cardiovascolare



- (a) <35 anni con diabete mellito di tipo 1 o <50 anni con diabete mellito di tipo 2
 (b) es.: colesterolo LDL > 190 mg/dL o pressione arteriosa ≥ 180/110 mmHg;
 (c) con diagnosi clinica o imaging;
 (d) se il rischio è alto o molto alto la riduzione deve essere comunque maggiore del 50% rispetto al valore basale.

Ottimizzazione della stima del rischio cardiovascolare: alcuni parametri aggiuntivi da considerare

Fattori di rischio classici

Storia familiare di eventi precoci (almeno 2 familiari di primo grado)

- Lp(a) > 50 mg/dL
- PCR (hs) > 0,3 mg/dL

Fattori di rischio non metabolici

- Inquinamento dell'aria
- Elevato livello di stress
- Cattiva qualità del sonno
- Basso livello socioeconomico

Quando aumentare la stima del rischio cardiovascolare calcolato secondo SCORE, proponendo quindi target più aggressivi per il colesterolo LDL - 1

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 sottostimato in modo significativo;**

il soggetto dovrebbe quindi essere ricollocato nella **classe di rischio immediatamente superiore** (con un target del colesterolo LDL corrispondentemente inferiore).

Quando aumentare la stima del rischio cardiovascolare calcolato secondo SCORE, proponendo quindi target più aggressivi per il colesterolo LDL - 2

Il medico può decidere di aumentare il livello di rischio cardiovascolare determinato dagli algoritmi SCORE anche in un soggetto che presenti uno o più tra i seguenti fattori di rischio non metabolici:

- **inquinamento ambientale**
- **stress soggettivo**
- **disturbi del sonno**
- **basso status socioeconomico**

quando ritenga che la gravità del/i fattore/i di rischio identificato/i sia elevata.

Quando aumentare la stima del rischio cardiovascolare calcolato secondo SCORE, proponendo quindi target più aggressivi per il colesterolo LDL - 3

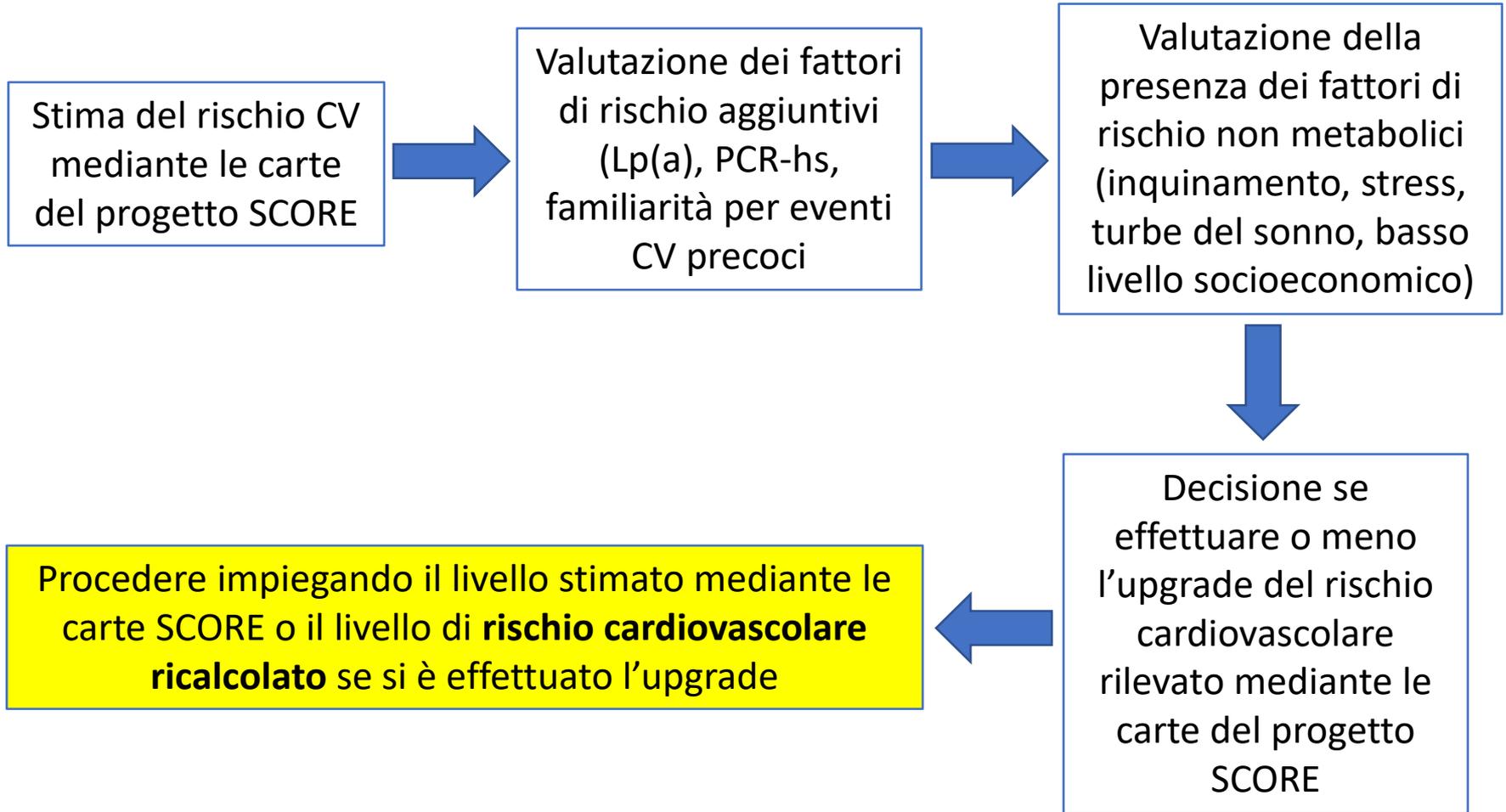
L'aumento del livello di rischio SCORE, e la conseguente riduzione del target LDL, può avvenire **una sola volta**, anche se entrambi i criteri prima descritti sono soddisfatti.

I pazienti con **diabete sono già considerati 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**, in base alla sua valutazione clinica.

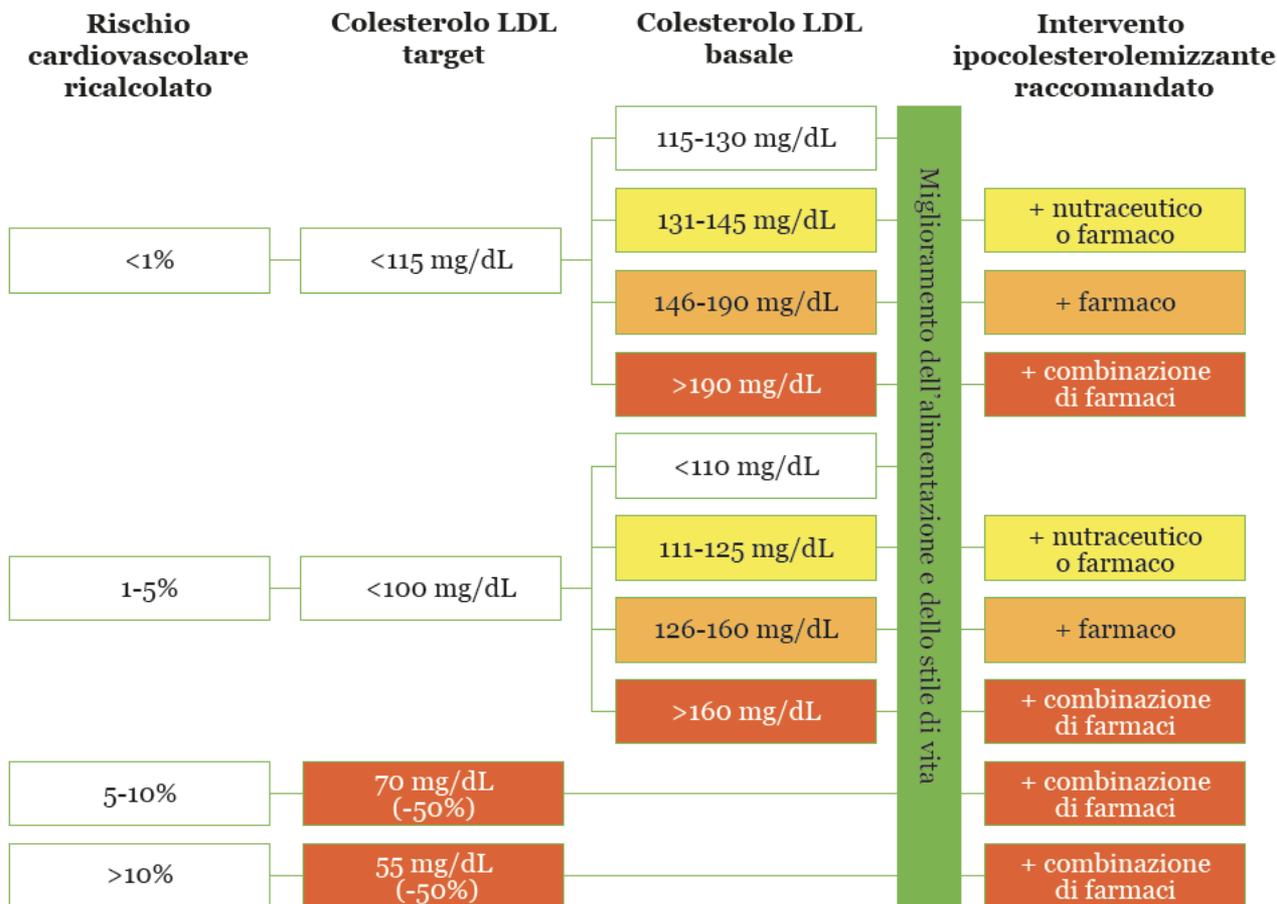
Il rilievo **di placche aterosclerotiche** classifica il paziente ad alto rischio cardiovascolare, e porta quindi all'attivazione delle procedure di controllo del rischio definite per esempio dalle linee guida ESC/EAS.

Flow-chart di gestione dei pazienti di età >40 anni - 1



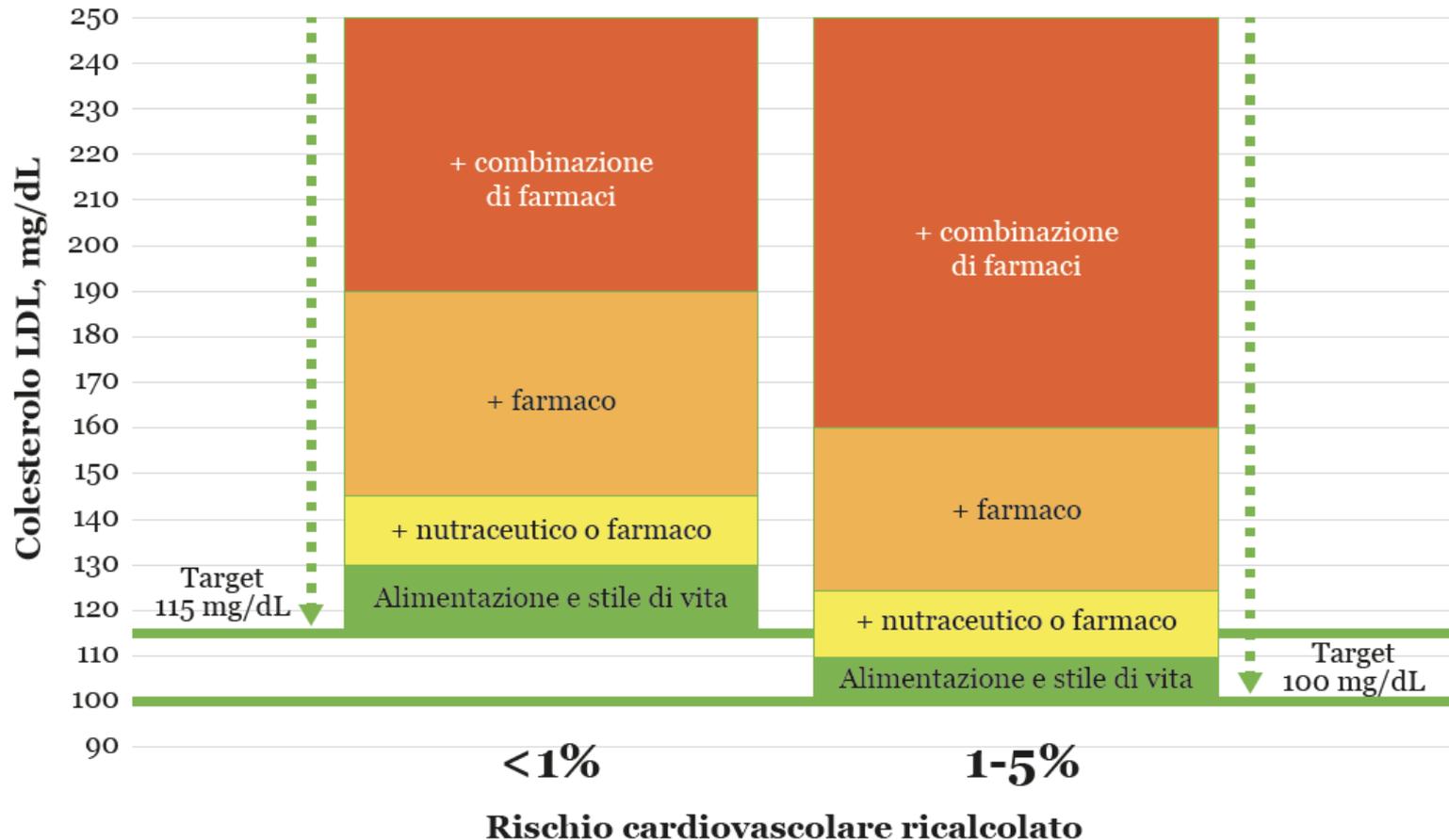
Il rischio cardiovascolare stimato mediante le carte SCORE può venire ricalcolato quando si verificano le condizioni definite in questo documento.

Flow-chart di gestione dei pazienti di età >40 anni - 2



Il rischio cardiovascolare ricalcolato secondo le indicazioni di questo documento consente di migliorare la definizione dell'obiettivo terapeutico (target) per il colesterolo LDL. A seconda del valore del colesterolo LDL basale, le indicazioni di stile di vita (uguali per tutti) andranno integrate con interventi differenziati per efficacia.

Gestione dei pazienti con rischio cardiovascolare basso o moderato: importanza della distanza dal target



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

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

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

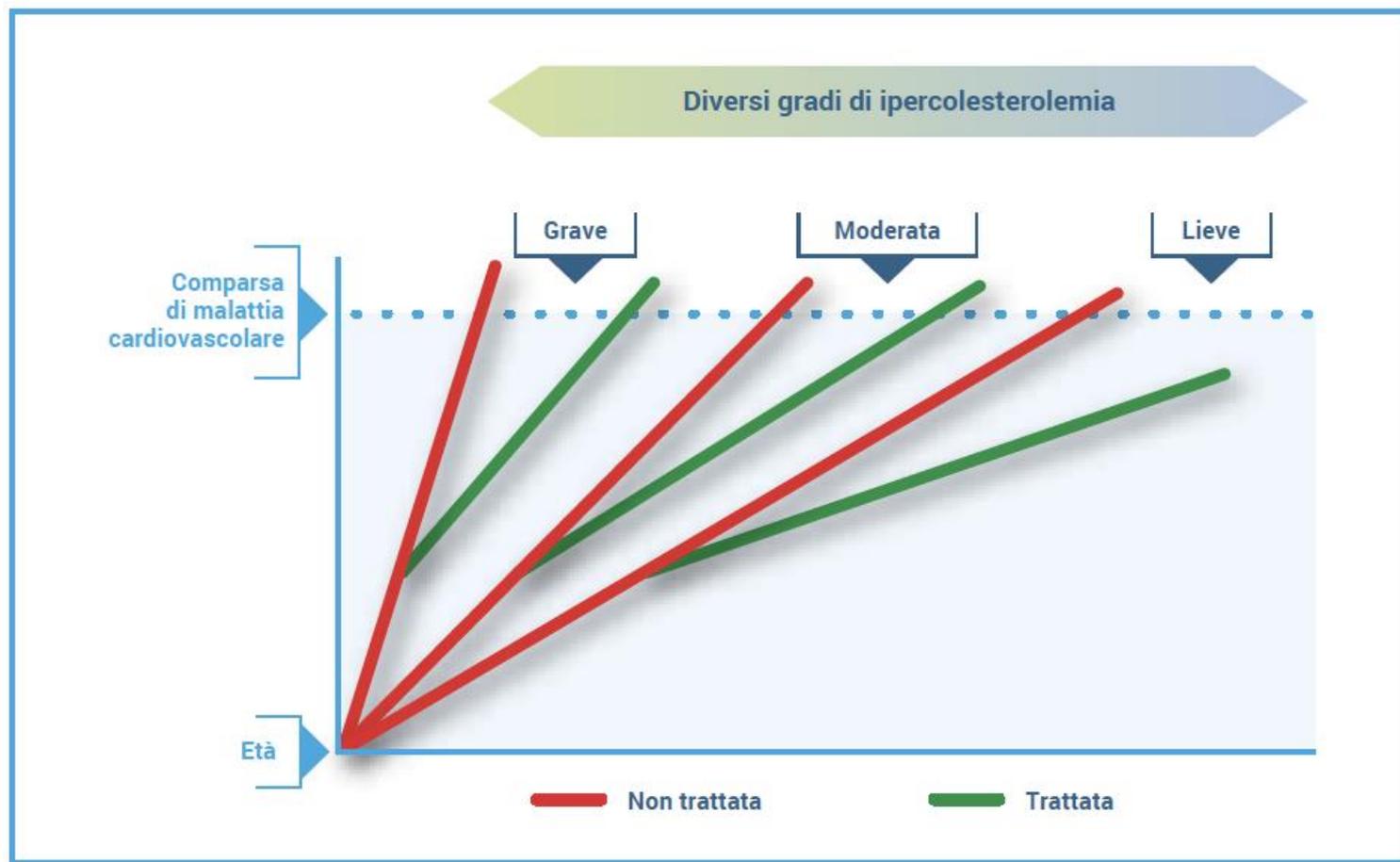
Effetto di alcune possibili modificazioni della composizione della dieta sulla colesterolemia LDL

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

Pazienti cui suggerire un integratore o un alimento funzionale per il controllo della colesterolemia LDL

- Pazienti con **rischio cardiovascolare non elevato**, 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%**.
- Pazienti **con meno di 40 anni**, per i quali non è possibile utilizzare le comuni carte del rischio cardiovascolare, per ridurre l'esposizione a livelli elevati di colesterolo LDL **qualora il rischio cardiovascolare, ad una valutazione clinica, risulti aumentato**
- Pazienti **statino-intolleranti**, ma con indicazione al trattamento con statine, in combinazione eventualmente con farmaci etici.
- Pazienti che, **per scelta personale, non intendano in alcun modo assumere un trattamento farmacologico**, nonostante ne abbiano l'indicazione.

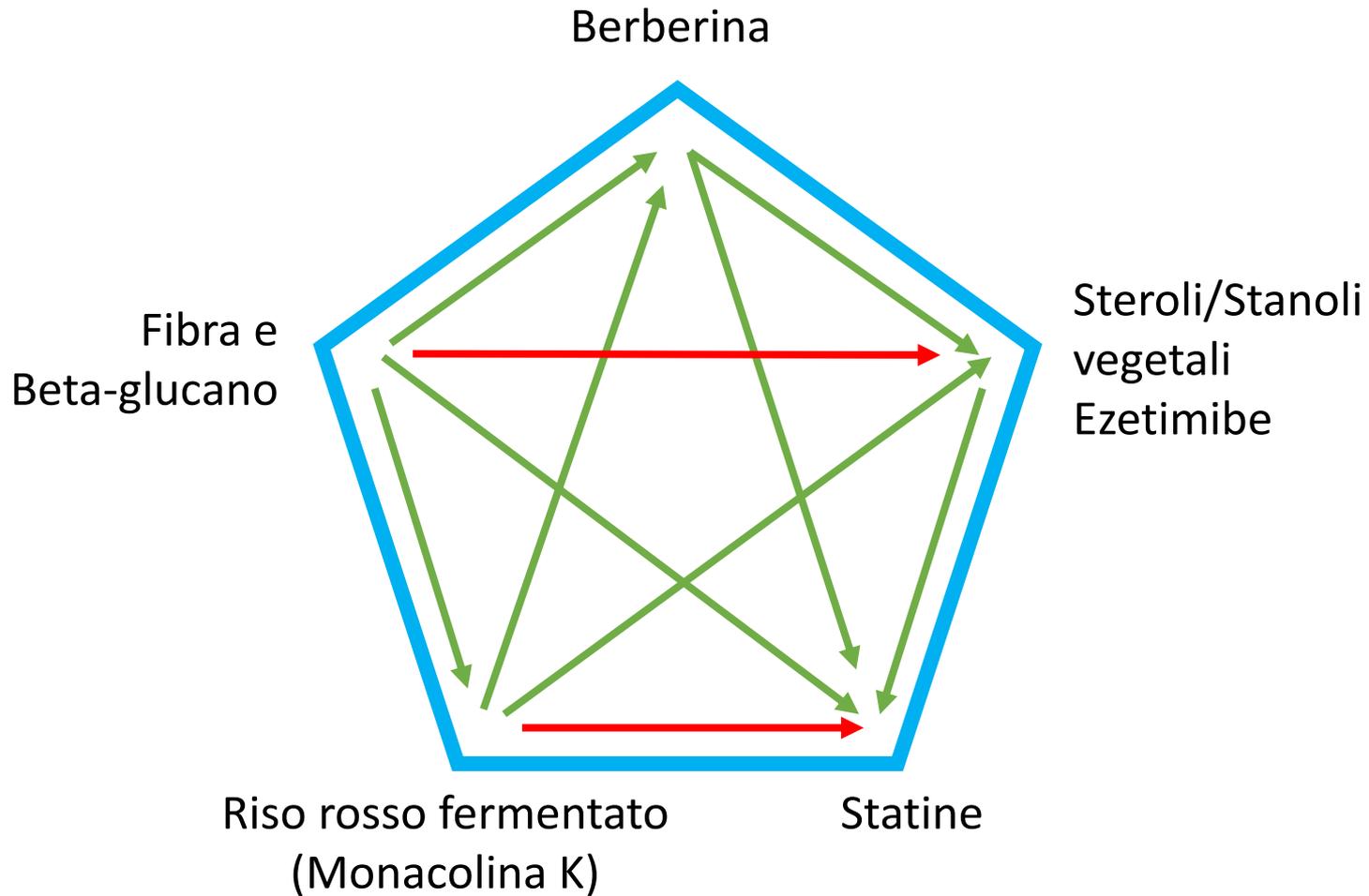
Effetto del trattamento di un'ipercolesterolemia di differente gravità sulla possibile età di comparsa di eventi clinici di natura aterosclerotica.



Effetti riportati con i più comuni nutraceutici impiegati nel controllo del valore della colesterolemia LDL

	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%

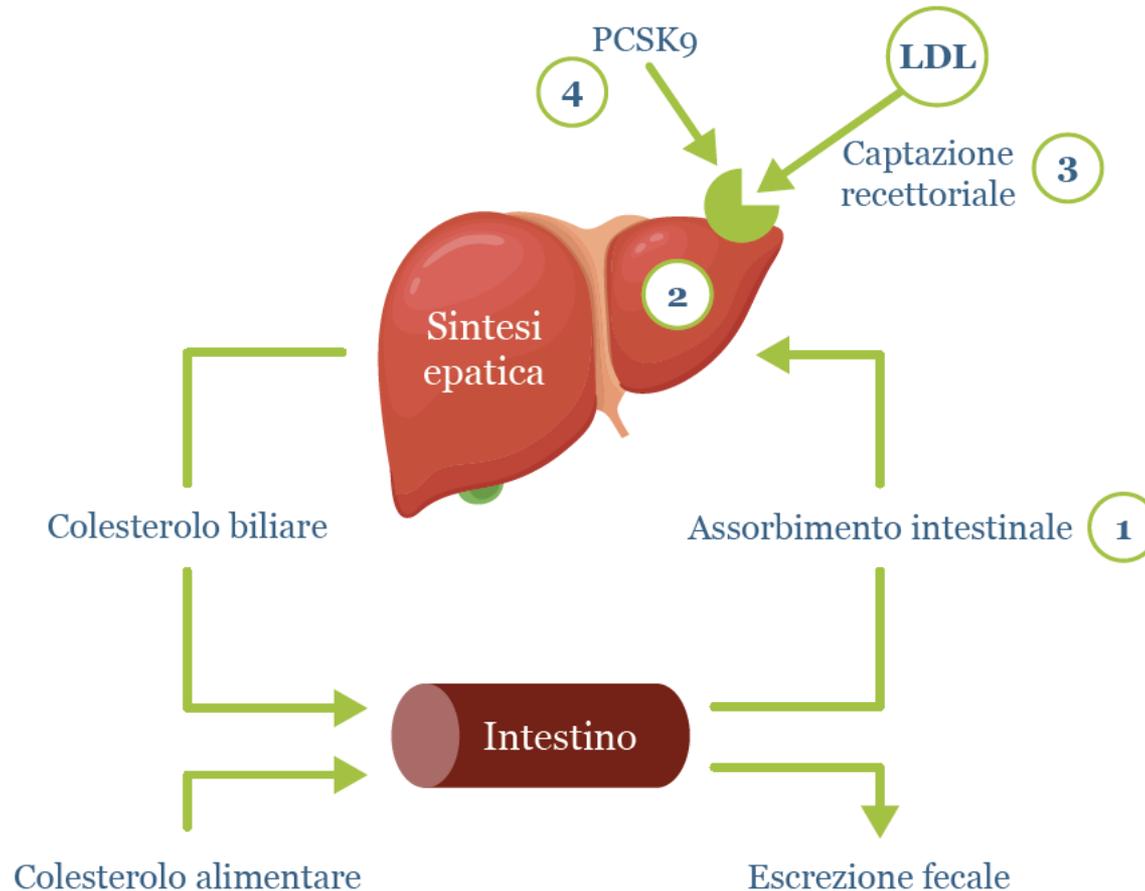
Possibili combinazioni tra differenti principi ipocolesterolemizzanti



Frecce verdi: combinazioni suggerite

Frecce rosse: combinazioni non raccomandate

Principali aree metaboliche di attacco dei farmaci ipocolesterolemizzanti



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 dalla PCSK9 (4).

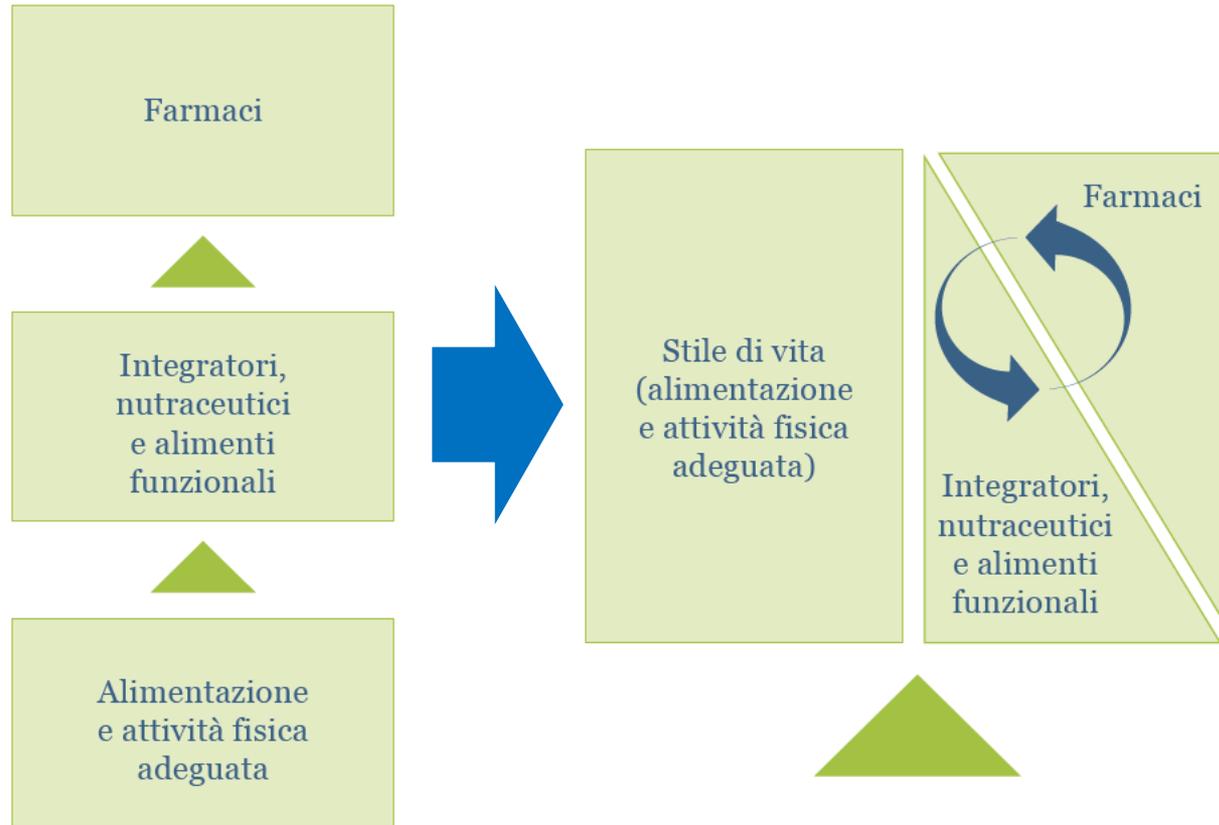
Riduzione media della colesterolemia LDL osservata utilizzando differenti farmaci ad azione ipocolesterolemizzante o loro combinazioni

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%

Come ottimizzare l'adesione alla terapia ipocolesterolemizzante

- L'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante **è tuttora mediamente insoddisfacente**.
- Il 25-50% dei nuovi utilizzatori interrompe la terapia durante il primo anno, con un andamento che tende a **peggiorare nel tempo nei pazienti in prevenzione primaria**
- 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 **diano vita a una solida 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

Approccio integrato all'impiego delle varie strategie di controllo della colesterolemia LDL



Ruolo di stile di vita e alimentazione, nutraceutici, integratori e alimenti funzionali e farmaci per il controllo della colesterolemia: dall'approccio a stadi successivi (a sinistra) all'approccio integrato (a destra).

Conclusioni - 1

- Un'adeguata gestione clinica dei pazienti con elevati valori di colesterolo LDL in prevenzione primaria è di riconosciuta importanza e rappresenta per il medico un obiettivo da perseguire attivamente.
- E' opinione del panel che **la stima del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria**, ottenuta impiegando gli algoritmi e le carte del rischio disponibili, possa essere resa **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 del paziente è stato recentemente accertato.
- La ricerca e l'identificazione di queste condizioni possono consentire di **rendere più appropriata la definizione dell'obiettivo terapeutico** (target).
- Fissato il target, e calcolata la sua distanza dal valore basale di colesterolo LDL, il clinico potrà impiegare 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.

Conclusioni - 2

- 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**, che attivi tempestivamente, quando opportuno, **interventi diretti di controllo impiegando integratori o farmaci ad azione ipocolesterolemizzante.**
- **Il raggiungimento rapido del target**, utilizzando la prescrizione terapeutica che possa permettere di raggiungere l'obiettivo prefissato fino dalle prime fasi della gestione clinica del paziente, potrà avere **favorevoli riflessi anche sull'adesione** del paziente alla terapia proposta.
- 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 nei paesi industrializzati dell'Europa