



# ALGORITMO GESTIONALE PER IL PAZIENTE DISLIPIDEMICO



## Sommario

### PARTE I – ALGORITMO DECISIONALE

- 1. Determinazione del profilo lipidico**
  - **Indicazioni allo screening**
  - **Eventi cardiovascolari precoci**
  - **Pazienti con malattia cardiometabolica**
  - **Modalità di prelievo**
  - **Interpretazione dei risultati**
  - **Forme genetiche**
  - **Dislipidemie secondarie**
- 2. Valutazione del rischio cardiovascolare**
  - **Stratificazione del rischio**
  - **Definizione del target di LDL-C**
- 3. Primo step terapeutico**
  - **Correzione dello stile di vita**
  - **Trattamento farmacologico**
- 4. Prima rivalutazione**
  - **Verifica del raggiungimento del target**
- 5. Secondo step terapeutico**
  - **Follow-up**
  - **Intensificazione della terapia**
- 6. Seconda rivalutazione**
- 7. Terzo step terapeutico**
- 8. Terza rivalutazione**
- 9. Quarto step terapeutico**
- 10. Valutazione del rischio cardiovascolare residuo**



## **PARTE II – APPROFONDIMENTI**

- **Eventi cardiovascolari precoci**
- **Modalità di prelievo**
- **Interpretazione dei risultati**
- **Dislipidemie genetiche**
- **Dislipidemie secondarie**
- **Valutazione del rischio cardiovascolare**
- **SCORE2, SCORE2-OP e SCORE2-Diabetes**
- **Algoritmi SMART ed EUROASPIRE**
- **Indicazioni al trattamento dei fattori di rischio**
- **Terapie ipolipemizzanti**
- **Statine e riduzione del C-LDL**
- **Acido bempedoico**
- **Ezetimibe**
- **Inibitori di PCSK9**
- **Follow-up e monitoraggio clinico**
- **Bibliografia**

## Punto 1

### DETERMINAZIONE COLESTEROLO TOTALE, HDL-C, LDL-C, TRIGLICERIDI

Il primo passo consiste nella [determinazione del profilo lipidico completo](#), comprendente colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi. Tale valutazione è indicata sia nei pazienti con dislipidemie già note, indipendentemente dalla presenza o meno di terapia farmacologica, sia come screening nelle seguenti categorie:

- [soggetti di età superiore ai 35 anni](#)
- **familiari di soggetti con [forme genetiche di dislipidemia](#);**
- **familiari di soggetti con [eventi cardiovascolari precoci](#);**
- **pazienti affetti da [malattie cardiometaboliche](#).**

Per quanto riguarda i soggetti di età superiore ai 35 anni, va sottolineato che le principali carte del rischio cardiovascolare per individui apparentemente sani considerano generalmente una fascia di età compresa tra 40 e 70 anni. Tuttavia, è stata adottata la soglia prevista dal punteggio individuale del [Progetto Cuore](#), applicabile ai soggetti tra 35 e 69 anni. Questo strumento consente una stima più accurata del rischio cardiovascolare rispetto alle carte tradizionali, in quanto include ulteriori fattori di rischio, quali il colesterolo HDL e la terapia antipertensiva.

Per i familiari di soggetti con forme genetiche si rimanda al [punto 2](#).

#### **Eventi cardiovascolari precoci**

Gli eventi cardiovascolari precoci (ECVP), quali infarto miocardico acuto, ictus e morte improvvisa in soggetti di età inferiore a 55 anni negli uomini e 65 anni nelle donne, rappresentano una sfida crescente per la sanità pubblica. Difatti, alcune linee guida raccomandano di avviare lo screening lipidico nei familiari di primo grado (genitori, figli, fratelli e sorelle) di soggetti con ECVP già a partire dai 20 anni o anche prima. La familiarità rappresenta infatti un importante fattore di rischio non modificabile, associato a un incremento del rischio cardiovascolare fino a circa due volte. ([approfondimenti](#)).

#### **Pazienti con malattia cardiometabolica**

I pazienti affetti da patologie cardiometaboliche — comprendenti condizioni cardiovascolari (cardiopatía ischemica, cerebrovasculopatia, [ipertensione arteriosa](#), arteriopatia periferica, ecc.) e metaboliche ([diabete](#), [sovrappeso/obesità](#), [dislipidemie](#)) — sono per definizione ad alto rischio cardiovascolare. In questi soggetti è fondamentale un monitoraggio precoce e sistematico del profilo lipidico.



## Modalità di prelievo

Tradizionalmente, il profilo lipidico viene determinato dopo un digiuno di almeno 8–12 ore. Tuttavia, nella pratica clinica e nella valutazione del rischio cardiovascolare di routine, è accettabile anche il prelievo non a digiuno, purché i trigliceridi non superino i 400 mg/dL. ([approfondimenti](#))

## Interpretazione dei risultati

Se i valori di colesterolo totale sono > 300 mg/dL e/o quelli del LDL-C >190 mg/dL e/o quelli dei trigliceridi > 200 mg/dL, ci troviamo con forte probabilità di fronte ad una [dislipidemia genetica familiare](#); in tali casi è indicato l'invio a un centro specialistico di secondo livello. Quando, invece, i valori di colesterolo totale sono > 190 mg/dL e/o quelli del LDL-C > 115 mg/dL e/o quelli dei trigliceridi > 150 mg/dL, richiedono:

l'esclusione di [cause secondarie di dislipidemia](#);

la successiva valutazione del [rischio cardiovascolare](#) globale del paziente.

([Approfondimenti](#))

## FORME GENETICHE

Il test genetico è raccomandato nei seguenti soggetti:

- Adulti con valori di LDL-C  $\geq$ 190 mg/dL (o bambini con valori  $\geq$ 160 mg/dL)
- Storia familiare di eventi cardiovascolari precoci
- Pazienti con un [Dutch Lipid Clinic Network score](#) che indichi una diagnosi “certa” con un punteggio >8 punti o una diagnosi “probabile” con un punteggio tra 6 e 8 punti, che si può calcolare online (<https://lipidtools.com/it/calculator-pages/punteggio-dlcn/>) o tramite applicazioni desktop o per tablet e cellulari.

Tra le forme tipicamente genetiche di ipercolesterolemia si distinguono:

a) [forme poligeniche](#):

- a. **Ipercolesterolemia severa Poligenica**
- b. **Ipercolesterolemia Familiare Combinata (FCH)**
- c. **Chilomicronemia multifattoriale / Ipertrigliceridemia familiare**

b) [forma monogenica](#), che si può classificare in:

- a. **Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote (HeFH)**
- b. **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH)**
- c. **Chilomicronemia familiare (FCS)**



La necessità di arrivare alla diagnosi di una forma genetica è basata su alcuni fattori che interessano sia le nostre scelte terapeutiche che la consapevolezza del paziente. In particolare:

- Certezza diagnostica: distingue l'ipercolesterolemia monogenica da quella poligenica.
- Previsione del rischio: i pazienti con HoFH/HeFH hanno un rischio maggiore di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, che va spiegato al paziente
- Intensità del trattamento: la forma genetica giustifica la terapia combinata precoce ad alta intensità.
- Screening familiare: consente [test a cascata](#).
- Aderenza del paziente: la diagnosi genetica migliora l'accettazione della terapia a vita da parte del paziente.

Poiché al momento non sono stati identificati centri e/o laboratori abilitati alla diagnosi molecolare della FH, in questo documento si propone di utilizzare a questo scopo la rete regionale dei Centri LIPIGEN su tutto il territorio nazionale (<http://www.sisa.it/LIPIGEN/>)

Per approfondimenti:

- Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi (GIA) 2024; 15 (3): 7-34
- Giornale Italiano di cardiologia (G Ital Cardiol) 2023;24(1):5-10
- Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi (GIA) 2019; 10 (2): 48-62
- Giornale Italiano Di Diabetologia E Metabolismo (G. Ital. Diabetol. Metab.) 2017;37:167-178

## **DISLIPIDEMIE SECONDARIE**

Le dislipidemie secondarie sono alterazioni dei livelli lipidici (colesterolo e trigliceridi) causate da fattori esterni, condizioni cliniche o terapie farmacologiche, anziché da difetti genetici primari. Riconoscere queste cause secondarie è cruciale per una diagnosi corretta e per definire un'efficace strategia terapeutica. La maggior parte delle cause secondarie viene identificata tramite un'approfondita anamnesi medica ed esame obiettivo. Ulteriori esami di laboratorio (come funzionalità epatica e tiroidea, glicemia a digiuno/tolleranza al glucosio e analisi delle urine/creatinina) sono necessari per escludere o diagnosticare condizioni sottostanti come steatosi epatica, diabete o nefropatie. Generalmente, la dislipidemia migliora (anche se non sempre si risolve completamente) una volta che la causa scatenante è stata trattata o eliminata. L'eventuale dislipidemia residua richiede comunque l'istituzione di una terapia ipolipemizzante. Una delle cause secondarie più comuni ed importanti di dislipidemie, nei Paesi sviluppati, è rappresentata da errati [stili di vita](#). ([Approfondimenti](#))

## Punto 2

### VALUTAZIONE DEL RISCHIO CV E DETERMINAZIONE DEL TARGET DI LDL-C

Prima di parlare delle modalità per il calcolo del rischio CV, ricordiamo che questo algoritmo è destinato a tutti i medici prescrittori del SSN (MMG, specialisti ambulatoriali ed ospedalieri) che durante la loro attività quotidiana devono necessariamente attenersi alle indicazioni di appropriatezza prescrittiva dettate dall'AIFA, nella fattispecie dalla Nota 13 e dalle schede di prescrizione dell'acido bempedoico e degli PCSK9i. Quindi, da questo punto in poi, l'algoritmo seguirà due percorsi distinti, uno nel rispetto delle indicazioni della Nota AIFA 13, evidenziato in giallo ed uno secondo le ultime linee guida delle società europee di cardiologia e di aterosclerosi del 2025, evidenziato in arancione.

Secondo l'AIFA, il rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare fatale, infarto miocardico o ictus, nei successivi dieci anni, calcolato con Il risk Score, linee guida ESC/EAS 2012, viene stratificato in 4 classi, precisamente:

- a. Basso, inferiore a 1%
- b. Moderato, superiore o uguale a 1%, ma inferiore a 5%
- c. Alto, uguale o superiore al 5%, ma inferiore al 10%
- d. Molto alto, uguale o superiore al 10%.

Peraltro, gli autori della nota 13 hanno suddiviso la categoria di rischio moderato, nelle categorie di rischio medio, con score 2-3% e moderato, con score 4-5%.

Secondo linee guida ESC/EAS aggiornate al 2025, il rischio, calcolato con gli SCORE2 e 2OP può essere:

- a) Basso, inferiore al 2%
- b) Moderato, uguale o superiore al 2%, ma inferiore al 10%
- c) Alto, superiore o uguale al 10%, ma inferiore al 20%
- d) Molto alto, superiore o uguale al 20%.

[\(Approfondimenti\)](#)

Una volta stabilita la classe di rischio del paziente, si determina automaticamente il suo target di LDL-C desiderabile, ovvero:

1. Secondo la nota AIFA 13
  - a. rischio basso e medio target LDL-C < 130 mg/dL
  - b. rischio moderato target LDL-C < 115mg/dL
  - c. rischio alto target LDL-C < 100 mg/dL
  - d. rischio molto alto target LDL-C < 70 mg/dL e/o riduzione del C-LDL  $\geq$  50% rispetto al valore baseline.

2. Secondo le linee guida della ESC/EAS 2025

- a. rischio basso target C-LDL < 116 mg/dL
- b. rischio moderato target C-LDL < 100 mg/dL
- c. rischio alto target C-LDL < 70 mg/dL e/o riduzione del C-LDL  $\geq$  50% rispetto al valore baseline
- d. rischio molto alto target C-LDL < 55 mg/dl e/o riduzione del C-LDL  $\geq$  50% rispetto al valore baseline.
- e. rischio estremo target C-LDL < 40 mg/dl e/o riduzione del C-LDL  $\geq$  50% rispetto al valore baseline.

Inoltre, sempre secondo le linee guida della ESC/EAS 2025, la categoria di RCV consente poi di definire l'eventuale necessità di avviare il trattamento dei singoli [fattori di rischio](#), anche in base all'età del paziente, come si può vedere nelle tabelle seguenti:

categoria di rischio	< 50 anni	60-69 anni	>70 anni
<b>Moderato-basso</b> Il trattamento dei fattori di rischio non è generalmente raccomandato	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
<b>Alto</b> Il trattamento dei fattori di rischio deve essere preso in considerazione	2,5% - < 7,5%	5% - < 10%	7,5% - < 15%
<b>Molto alto</b> Il trattamento dei fattori di rischio è generalmente raccomandato	$\geq$ 7,5%	$\geq$ 10%	$\geq$ 15%

[Vedi tabella ESC/EAS](#)

Ricordiamo, peraltro, che oltre alle carte del rischio SCORE $\Sigma$  e SCORE $\Sigma$ OP, esistono molte altre carte del rischio applicabili a pazienti con patologie note. Ad esempio lo [SCORE-Diabetes](#), l'algoritmo [SMART](#) (Second Manifestations of Arterial Disease e quello [EUROASPIRE](#) (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events).

**Punto 3: Trattamento**

**Step 1**

Secondo la nota AIFA 13, indipendentemente dalla classe di rischio CV, il primo passo deve essere la correzione degli [stili di vita](#) e, solamente quando il rischio CV è almeno moderato, aggiungere il [trattamento farmacologico](#). Le linee guida [ESC/ES](#), invece,



suggeriscono un atteggiamento un po' più aggressivo, e raccomandano di aggiungere alla correzione degli stili di vita una statina alla potenza e dose più adeguate e tollerate per raggiungere il target già a partire dalla classe di rischio basso se, però, il LDL-C > 116 mg/dl.

### **Punto 3a**

#### **modifiche dello stile di vita**

È oramai universalmente accettato che il primo intervento utile per cercare di prevenire e/o controllare i vari fattori di rischio delle principali malattie cardiovascolari è l'adozione di uno stile di vita sano. Infatti, partendo dal presupposto che le patologie cardiovascolari (CV) riconoscono un'eziologia multifattoriale, determinata dalla concomitanza di diversi fattori di rischio che, simultaneamente, contribuiscono al loro sviluppo e che i fattori di rischio sono caratteristiche che aumentano la probabilità di insorgenza della malattia, la loro identificazione e la dimostrata reversibilità del rischio consentono di definire le malattie CV come patologie ampiamente prevenibili, rendendo possibile evitare l'insorgenza di eventi come l'infarto miocardico e l'ictus. I fattori di rischio cardiovascolare possono essere non modificabili, sui quali cioè non è possibile intervenire e modificabili, suscettibili, quindi, di intervento tramite [modifiche dello stile di vita](#) e/o terapia farmacologica.

I fattori non modificabili sono rappresentati da:

- età, per cui il rischio aumenta progressivamente;
- sesso, in genere colpiscono gli uomini in età più giovane, mentre nelle donne, colpite maggiormente dopo la menopausa, sono spesso più letali;
- familiarità, ovvero la presenza di precedenti eventi CV in età giovanile, sotto i 55 anni per gli uomini e 65 anni per le donne.

Tra i principali fattori modificabili, ricordiamo:

- abitudine al [fumo](#), la nicotina accelera il battito cardiaco e il monossido di carbonio favorisce l'aterosclerosi;
- [ipertensione arteriosa](#), che costringe il cuore a un superlavoro e accelera l'aterosclerosi;
- [ipercolesterolemia](#) totale, che aumenta il deposito di colesterolo nelle pareti arteriose;
- [bassi livelli di HDL-colesterolemia](#), le HDL sono lipoproteine protettive che trasportano il colesterolo in eccesso;
- [diabete](#), che, se non controllato, favorisce l'aterosclerosi.

L'adozione di un sano stile di vita, dunque, deve necessariamente includere:

-cessazione dell'[abitudine tabagica](#), sia attiva che passiva, che dopo l'età, è il fattore più importante e la cui abolizione riduce il rischio in modo rilevante già dopo pochi anni;

-[alimentazione sana](#), che mantiene favorevoli i livelli di colesterolemia e pressione arteriosa. Deve contemplare un regime vario con un consumo regolare di pesce, almeno due volte a settimana e soprattutto pesce azzurro, non grasso, la limitazione dei grassi saturi, contenuti principalmente nella carne, nel burro, nei formaggi nel latte intero, un ridotto apporto di sale e un'abbondanza di fibre, verdura, frutta e legumi, così come, ad esempio, nella [dieta mediterranea](#);

-[attività fisica](#), ovvero esercizio regolare, come camminare per 30 minuti al giorno o usare le scale, che rafforza il cuore e migliora la circolazione;

-controllo del [peso corporeo](#), grazie al bilanciamento tra le calorie introdotte con l'alimentazione e quelle spese con l'attività fisica.

### **Punto 3b: trattamento farmacologico**

Quando la correzione degli stili di vita non è sufficiente a raggiungere il target di C-LDL desiderato, va iniziato il trattamento farmacologico. In pratica, la nota 13 suggerisce come trattamento di primo livello, dopo almeno sei mesi di modifica dello stile di vita limitatamente ai pazienti con rischio CV medio, la somministrazione di una [statina](#) tra simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina. Raccomanda, peraltro, di utilizzare preferibilmente l'atorvastatina, nei pazienti con rischio CV alto e molto alto, quando è necessaria una riduzione del colesterolo LDL >50%. Inoltre, chiarisce che la somministrazione delle statine dovrebbe essere iniziata contestualmente alla modifica dello stile di vita nei pazienti con rischio molto alto e livelli di LDL-C >70 mg/dL e in quelli con rischio alto e livelli di LDL-C >100 mg/dL. Inoltre, sempre nei pazienti con rischio molto alto ed evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine raccomanda l'uso della rosuvastatina. Infine, ovviamente, in caso di [intolleranza alle statine](#) è possibile utilizzare [ezetimibe](#) e/o [acido Bempedoico](#) o [PCSK9i](#) (in casi particolari gli ultimi due anche in associazione), naturalmente secondo le indicazioni fornite dall'AIFA e contenute nelle rispettive schede di prescrizione, riportate nelle pagine di approfondimento.

L'atteggiamento delle società scientifiche è un po' più aggressivo rispetto a quello della nota 13. Le LLGG ESC/EAS 2025, infatti, suggeriscono di iniziare il trattamento farmacologico con una statina, alla potenza e dose più adeguate e tollerate dal paziente per raggiungere il target, insieme alla correzione dello stile di vita, già a partire dal primo step, nei pazienti con rischio CV basso, se il LDL-C supera i 116 mg/dl ed in quelli con rischio CV moderato, se il LDL-C è > di 100 mg/dl. Invece, in quelli con rischio CV alto e molto alto, consigliano oltre alla modifica dello stile di vita un trattamento farmacologico, consistente in una statina alla potenza e dose più adeguate e tollerate per raggiungere il



target e/o [ezetimibe](#) e/o [ac. Bempedoico](#), rispettivamente per valori di LDL-C superiori a 70 mg/dl e 55 mg/dl. Naturalmente, anche le LLGG raccomandano, in caso di intolleranza alle statine, di utilizzare Ezetimibe e/o acido Bempedoico o PCSK9i (in casi particolari gli ultimi due anche in associazione).

Ricordiamo che, per quanto riguarda l'uso dell'acido bempedoico, sia in mono somministrazione che in associazione con ezetimibe, come d'altra parte riportato nella [scheda di prescrizione](#), deve essere soddisfatta la condizione che la distanza dal target desiderato non sia superiore al 20%. In pratica che il LDL-C non sia superiore a:

162 mg/dL nei soggetti a rischio CV medio

145 mg/dL nei soggetti a rischio CV moderato;

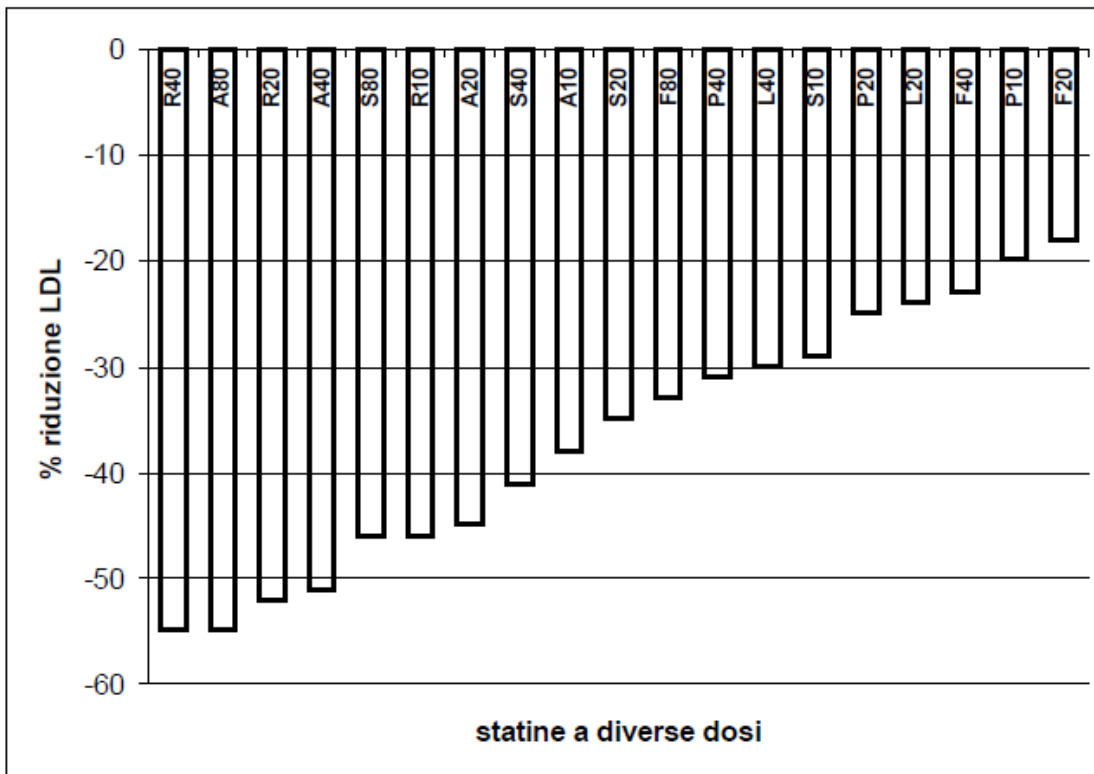
125 mg/dL in quelli a rischio alto;

88 mg/dL in quelli a rischio molto alto.

Al fine di determinare quale statina sia più idonea, in base al target da raggiungere, è utile calcolare la distanza dal target stesso, sottraendo al valore attuale del paziente quello del target raccomandato, dividendo per il valore attuale per cento, secondo la seguente formula:

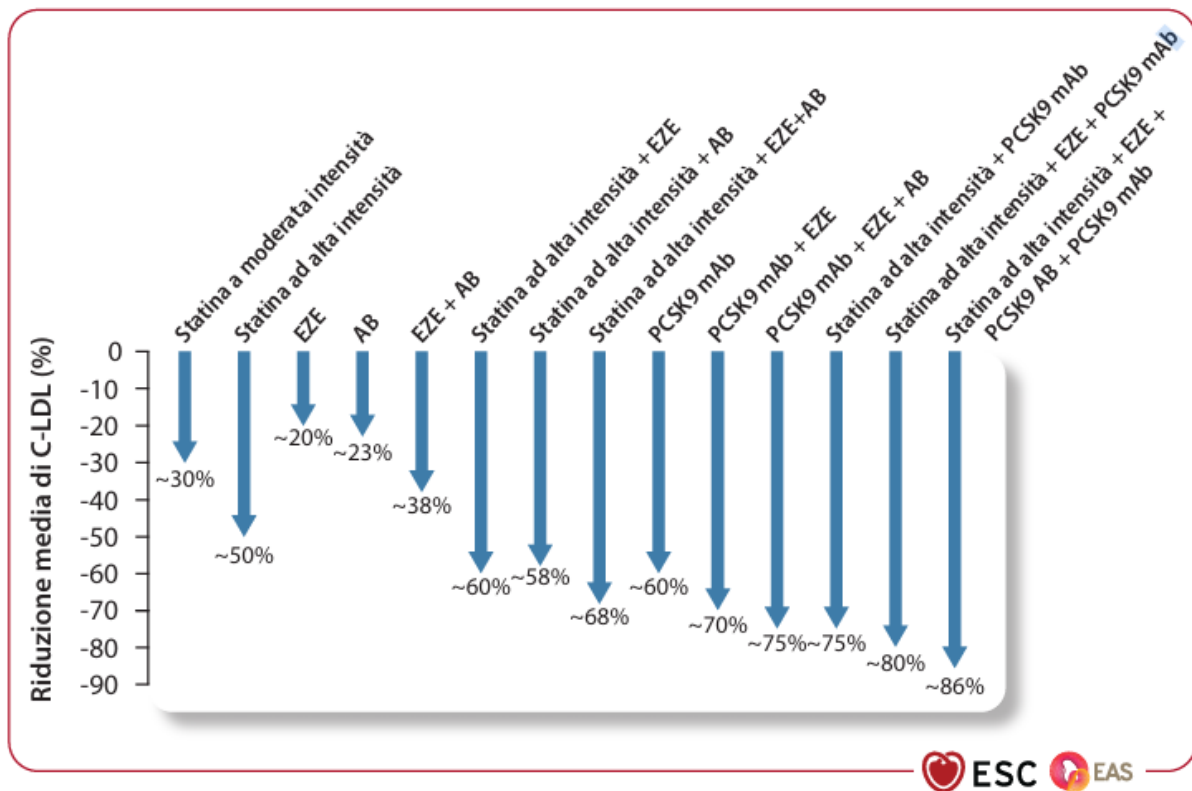
**distanza dal target = [(LDL-C attuale – LDL-C target) / LDL-C attuale] X 100.** Può essere utile il grafico seguente, adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006), che ci mostra la percentuale di riduzione di LDL-C in base alla statina utilizzata, rappresentata dalla lettera iniziale del nome (**A**torvastatina, **F**luvastatina, **L**ovastatina **P**ravastatina, **R**osuvastatina, **S**imvastatina) ed alla sua dose, espressa dopo la lettera iniziale.

---



In pratica, sarà opportuno utilizzare statine ad alta potenza: Atorvastatina e Rosuvastatina, se è necessaria una riduzione del LDL-C  $\geq 30-50\%$  e statine a bassa potenza: Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina e Fluvastatina se la riduzione attesa è  $< 30\%$ .

Nei soggetti che presentano intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe, bisognerà, ovviamente, ricorrere a trattamenti alternativi ed a questo proposito può tornare utile la seguente tabella, che illustra la percentuale di riduzione di LDL-C attesa, in base ai farmaci utilizzati.



**Figura 2.** Riduzione media dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità con le differenti terapie farmacologiche dai comprovati benefici cardiovascolari.

AB, acido bempedoico; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; EZE, ezetimibe; PCSK9 mAb, anticorpo monoclonale anti-proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

da European Heart Journal, Volume 46, Numero 42, 7 novembre 2025, Pagine 4359–4378, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>

Ricordiamo ancora una volta che:

- A. in ogni caso, in presenza di intolleranza alle statine, si può utilizzare acido Bempedoico e/o Ezetimibe;
- B. in caso di intolleranza all'ezetimibe si può utilizzare acido Bempedoico;
- C. in caso di mancato raggiungimento del target con statine alla massima dose tollerata o con ezetimibe e distante entro il 20%, si può utilizzare acido Bempedoico e/o Ezetimibe.

#### **Punto 4 follow up: verifica raggiungimento target dopo 6-8 settimane**

Dopo il primo step, sarà necessario verificare il raggiungimento o meno del target terapeutico desiderato. Per quanto riguarda i tempi, nella fase iniziale, quando viene avviata una terapia ipolipemizzante o quando questa viene modificata, è raccomandato un controllo dopo 6-8 settimane; mentre, una volta stabilizzata la terapia e raggiunto un equilibrio clinico, può essere sufficiente un controllo semestrale o annuale.

([Approfondimenti](#))



### **Punto 5: 2° step**

Il secondo step prevede, in caso di raggiungimento del target, un nuovo follow-up a 6-12 mesi in base alla classe di rischio CV, con controllo più ravvicinato nei pazienti con rischio maggiore e, inoltre, la valutazione del cosiddetto **rischio cardiovascolare residuo**. Se, invece, il target non è stato raggiunto, anche in questo caso le indicazioni della nota 13 differiscono da quelle delle LLGG ESC/EAS 2025. La nota 13, infatti, suggerisce, nei pazienti con rischio CV basso, medio e moderato, di aggiungere una statina tra Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina, Fluvastatina ed Atorvastatina. Mentre in quelli a rischio CV alto consiglia l'uso della Rosuvastatina oppure dell'associazione ezetimibe + statina, preconstituita o estemporanea. Infine, nei pazienti a rischio CV molto alto consiglia l'uso dell'associazione ezetimibe + statina, preconstituita o estemporanea. La raccomandazione forte che la nota 13 sottolinea è di trasmettere ai pazienti il concetto che l'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale, così come la modifica dello stile di vita, e che, prima di sostituire il farmaco in uso o di ricorrere ad una associazione, è sempre necessario assicurarsi che il dosaggio della statina sia quello ottimale e che il paziente sia aderente alla terapia. Infatti, il ricorso ai farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta deve essere considerato solo se il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento del target di LDL-C desiderato o abbia indotto effetti collaterali.

Anche secondo le linee guida ESC/EAS 2025 il secondo step prevede, in caso di raggiungimento del target, un nuovo follow-up a 6-12 mesi in base alla classe di rischio CV, con controllo più ravvicinato nei pazienti con rischio maggiore e la valutazione del rischio cardiovascolare residuo. Se, invece, il target non è stato raggiunto, nei pazienti con rischio CV basso e moderato si aggiungerà ezetimibe e/o ac. Bempedoico, mentre in quelli a rischio CV alto e molto alto, si invierà il paziente allo specialista per l'eventuale ricorso agli inibitori della PCSK9.

### **Punto 6: rivalutazione target dopo 6-8 settimane**

Il passo successivo sarà la rivalutazione del raggiungimento o meno del target a 6-8 settimane.

### **Punto 7: 3° step**

Il terzo step prevede, nei soggetti a target, un nuovo follow-up a 6-12 mesi in base alla classe di rischio CV, con controllo più ravvicinato nei pazienti con rischio maggiore e, inoltre, la valutazione del cosiddetto rischio cardiovascolare residuo; mentre nei soggetti non a target, bisognerà innanzitutto verificare l'aderenza terapeutica, quindi in quelli con rischio da basso a moderato si potrà aggiungere ezetimibe e/o acido bempedoico ed in quelli a rischio alto o molto alto, si valuterà l'opportunità dell'invio ad un centro di 2° livello.

## **Punto 8: rivalutazione target dopo 6-8 settimane**

Nuova valutazione del raggiungimento del target a 6-8 settimane.

### **Punto 9**

Il quarto step prevede, come in precedenza, in caso di raggiungimento del target, un nuovo follow-up a 6-12 mesi in base alla classe di rischio CV, con controllo più ravvicinato nei pazienti con rischio maggiore e, inoltre, la valutazione del cosiddetto rischio cardiovascolare residuo; mentre a target non raggiunto sarà opportuno verificare l'aderenza terapeutica e valutare l'invio ad un centro di 2° livello.

### **Punto 10**

#### Valutazione del rischio CV residuo

Il rischio cardiovascolare residuo rappresenta la quota di rischio che permane nonostante il raggiungimento degli obiettivi terapeutici standard e che può essere concettualmente suddivisa in quattro dimensioni principali: lipidica, infiammatoria, metabolica e trombotica. La **componente lipidica** riguarda soprattutto la presenza di lipoproteine aterogene non adeguatamente controllate, come la lipoproteina(a), l'apolipoproteina B (ApoB) e le lipoproteine ricche in trigliceridi. La **Lp(a)**, la cui concentrazione è quasi interamente geneticamente determinata e rimane stabile nel corso della vita, è un biomarcatore ideale per la stratificazione del rischio. Le linee guida ESC/EAS ne raccomandano la misurazione almeno una volta nella vita in tutti gli adulti, particolarmente in quelli con storia familiare di eventi cardiovascolari precoci, ipercolesterolemia non spiegata, rischio intermedio o presenza di aterosclerosi subclinica. Livelli elevati, superiori a 50 mg/dl, indicano la necessità di un target LDL-C più basso, orientando la terapia verso l'impiego di ipolipemizzanti più potenti, come gli inibitori di PCSK9. Per quanto riguarda l'**ApoB**, che al contrario, varia in relazione allo stile di vita e alle terapie, se ne consiglia la valutazione annuale, particolarmente nei pazienti con dislipidemie complesse, ipertrigliceridemia, diabete, obesità viscerale o sindrome metabolica, nonché nei casi in cui vi sia discordanza tra LDL-colesterolo e non-HDL-colesterolo. I **trigliceridi**, infine, rappresentano un elemento centrale nella valutazione del rischio residuo. Le linee guida ne raccomandano la misurazione almeno una volta all'anno, con maggiore frequenza nei pazienti con valori persistentemente elevati, ovvero > 150 mg/dl, o in terapia specifica. Il loro trattamento si basa sull'uso di PUFA- N3, **fibrati** ed **icosapent etile**. La **componente infiammatoria** contribuisce alla progressione dell'aterosclerosi e alla destabilizzazione della placca. L'hs CRP (proteina C reattiva ultrasensibile), pur non essendo un marcatore specifico, rappresenta un indicatore clinico utile per identificare pazienti con rischio infiammatorio persistente. La **componente metabolica** riguarda invece la presenza di insulino resistenza, disfunzione adiposa e alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico che non sempre



emergono dai parametri tradizionali. Indici come HOMA IR, l'insulinemia a digiuno o il rapporto trigliceridi/HDL possono contribuire a identificare pazienti con un profilo cardiometabolico sfavorevole.

La **componente trombotica**, infine, riguarda l'attivazione piastrinica e la coagulazione, che possono rimanere elevate nonostante la terapia antiaggregante o anticoagulante standard. Marcatori come il fibrinogeno, il D dimero e la P selectina sono oggetto di crescente interesse, sebbene il loro impiego routinario non sia ancora consolidato nelle linee guida.

## **APPROFONDIMENTI**

### **Eventi cardiovascolari precoci.**

Nonostante la riduzione della mortalità cardiovascolare nella popolazione anziana grazie ai progressi terapeutici, l'incidenza degli ECVP mostra una preoccupante stabilità o, in alcune aree, un incremento. L'impatto di questi eventi è particolarmente rilevante sul piano socioeconomico, poiché comporta perdita di anni di vita produttiva e aumento della disabilità cronica in soggetti giovani. Studi recenti, tra cui il Global Burden of Disease, evidenziano come l'insorgenza precoce sia fortemente associata a urbanizzazione e stili di vita occidentali. In Italia, circa il 5–10% degli eventi coronarici interessa soggetti giovani. Particolarmente rilevante è l'aumento dell'incidenza nelle donne giovani, probabilmente legato alla variazione del profilo ormonale e alla maggiore diffusione di fattori di rischio quali sindrome metabolica e fumo. In Italia, il Decreto del Ministero della Salute del 9 dicembre 2015 "Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale" (16A00398), G.U. serie generale n. 15 del 20/01/2016, prevede la prescrizione del profilo lipidico come screening nei soggetti di età superiore ai 40 anni, senza tuttavia definire limiti di età nei soggetti con rischio aumentato o familiarità.

### **Modalità di prelievo**

Numerosi studi osservazionali dimostrano che le variazioni dei parametri lipidici nelle 1–6 ore successive ai pasti non sono clinicamente significative:

trigliceridi: aumento medio fino a +26 mg/dL;

colesterolo totale: riduzione fino a –8 mg/dL;

colesterolo LDL: riduzione fino a –8 mg/dL.

## Interpretazione risultati

In realtà, non esiste una soglia netta che distingua valori normali da patologici; tuttavia, il consenso congiunto della European Atherosclerosis Society (EAS) e della European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) identifica specifici valori soglia considerati clinicamente rilevanti (vedi Tabella II).

**Tabella II**

*Allarmi per concentrazioni di lipidi e apolipoproteine alterati in base ai valori soglia di predizione del rischio e per concentrazioni estremamente alterate - da: Italian translation of "Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. DOI: 10.19186/BC\_2020.078*

Parametro	Valore Soglia	Commento interpretativo
Trigliceridi (TG) <sup>a</sup>	Digiuno >1,7 mmol/L (150 mg/dL) Non a digiuno >2 mmol/L (175 mg/dL)	>10 mmol/L (890 mg/dL): ipertrigliceridemia grave ad alto rischio di pancreatite acuta
Colesterolo totale (CT)	>5 mmol/L (190 mg/dL)	
Colesterolo LDL (LDL-C)	>3 mmol/L (115 mg/dL)	>13 mmol/L (500 mg/dL): considerare FH in omozigosi >5 mmol/L (190 mg/dL): considerare FH in eterozigosi
Colesterolo delle particelle remnants (Remnant-C)	Digiuno >0,8 mmol/L (30 mg/dL) Non a digiuno >0,9 mmol/L (35 mg/dL)	
Colesterolo non-HDL (non-HDL-C)	Digiuno >3,8 mmol/L (145 mg/dL) non a digiuno >3,9 mmol/L (150 mg/dL)	
apoB	>1 g/L (100 mg/dL)	<0,1 g/L (10 mg/dL): a-betalipoproteinemia genetica
Colesterolo HDL (HDL-C)	Uomini <1 mmol/L (40 mg/dL) Donne <1,2 mmol/L (45 mg/dL)	
apoA-I	Uomini <1,2 g/L (120 mg/dL) Donne <1,4 g/L (140 mg/dL)	<0,1 g/L (10 mg/dL): ipoalfalipoproteinemia genetica
Lp(a)	>50 mg/dL (>105 nmol/L) <sup>b,c</sup>	>120 mg/dL (>258 nmol/L): rischio molto alto di infarto miocardico e stenosi valvolare aortica

<sup>a</sup>Soglia di TG basata sui metodi con correzione per il glicerolo endogeno. La concentrazione di glicerolo libero in un campione, di solito 1 mg/dL equivalente a circa 0,11 mmol/L (10 mg/dL) di TG, può essere ignorata. Concentrazioni basali più elevate di glicerolo si possono trovare in pazienti con diabete o malattia renale cronica e durante infusione lipidica per via endovenosa; i TG possono essere erroneamente allarmati in questi pazienti, a meno che non venga usato un metodo per TG corretto per glicerolo.

<sup>b</sup>I valori soglia per Lp(a) dovrebbero essere >80° percentile del metodo per Lp(a) specifico per la popolazione.

<sup>c</sup>Non esiste un consenso sui valori soglia in mmol/L utilizzabili per Lp(a); la conversione della concentrazione di Lp(a) da mg/dL a nmol/L, è stata effettuata su 13930 individui dallo Copenhagen General Population Study nei quali Lp(a) è stata misurata sia in mg/dL che nmol/L con metodo Denka Selken distribuito da Roche Diagnostics (Rotkreuz, Switzerland). La correlazione è stata ottenuta tramite regressione lineare con un valore di R<sup>2</sup> di 0,996, e la conversione è stata effettuata usando la seguente equazione: Lp(a), nmol/L = 2,18 x Lp(a), mg/dL - 3,83 (3).

Per trasformare i valori in mmol/L da mg/dL, dividere per 38,6 i valori riferibili al colesterolo (totale, LDL e HDL) e per 88,8 i valori dei trigliceridi

## Dislipidemie genetiche

Il Dutch Lipid Clinic Network score ci permette di fare una diagnosi “certa” di dislipidemia genetica, con un punteggio >8 punti, o una diagnosi “probabile”, con un punteggio tra 6 e 8 punti. I criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare dominante secondo il Dutch Lipid Clinic Network score, sono rappresentati nella seguente figura:

		Punti
<b>Storia familiare</b>		
a. Parenti di primo grado con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)		1
b. Parenti di primo grado con colesterolo > 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)		1
c. Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale		2
d. Bambini < 18 anni con colesterolo > 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)		2
<b>Storia clinica</b>		
a. Soggetto con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)		2
b. Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)		1
<b>Esame fisico</b>		
a. Xantoma tendineo		6
b. Arco corneale in un soggetto con < 45 anni		4
<b>Risultati biochimici (C-LDL)</b>		
	> 8,5 mmol/L (> 325 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
<b>Analisi del DNA</b>		
a. Mutazione causativa nota nei geni		8

Diagnosi “certa” con un punteggio > 8 punti. Diagnosi “probabile” con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi “possibile” con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi “improbabile” con un punteggio tra 0 e 2 punti. CHD: coronaropatia.

Le **forme poligeniche** sono rappresentate da:

- a. **Ipercolesterolemia severa Poligenica:** la più frequente, riguarda circa il 20% della popolazione italiana, derivante dall’interazione tra varianti genetiche multiple e fattori non genetici (dieta, sedentarietà, sovrappeso, menopausa). Caratterizzata dall’aumento isolato di LDL-C.
- b. **Ipercolesterolemia Familiare Combinata (FCH):** comune 1:100-200 associata anch’essa ad un aumento del rischio cardiovascolare seppur in maniera minore rispetto alla familiare monogenica. Caratterizzata da valori di:
  - i. Colesterolo LDL ≥160 mg/dl e/o trigliceridi ≥200 mg/dl con familiari di 1° e/o 2° grado affetti da dislipidemia con fenotipi multipli e variabili;
  - ii. ApoB lipoproteina ≥120 mg/dl e trigliceridi ≥133 mg/dl in presenza di familiarità per CAD.
- c. **Chilomicronemia multifattoriale / Ipertrigliceridemia familiare:** caratterizzata dall’aumento isolato dei trigliceridi.

La forma **Monogenica:** determinata dalla presenza di mutazioni distruttive della funzione di proteine che regolano i livelli della colesterolemia LDL (LDL-C): tali mutazioni coinvolgono più frequentemente il gene del recettore LDL (LDLR), seguito da APOB



(apolipoproteina B) e, più raramente, PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9). La ipercolesterolemia monogenica si può classificare in:

- a. **Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote (HeFH):** prevalenza stimata in 1:200–250 soggetti, caratterizzata da livelli di LDL-C  $\geq 190$  mg/dl nell'adulto (LDL-C  $\geq 160$  mg/dl nel bambino) e un familiare di primo grado con elevati livelli di LDL-C, CAD prematura o mutazione nota a carico del recettore per LDL /mutazione di ApoB. Aumento di 3-5 volte del rischio di ASCVD prematura.
- b. **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH):** rara (1:250.000–300.000 nati), associata a rischio elevatissimo (oltre 10 volte) di eventi aterosclerotici già in età pediatrica. Caratterizzata da:
  1. LDL-C  $> 500$  mg/dl non in trattamento (o  $> 300$  mg/dl in terapia) associato a:
    - a. presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età
    - b. elevati livelli di LDL-C compatibili con la forma HeFH in entrambi i genitori;
  2. LDL-C  $\geq 400$  mg/dl con valvulopatia aortica o con presenza di xantomi prima dei 20 anni di età.
- c. **Chilomicronemia familiare (FCS).** Caratterizzata dall'aumento isolato dei trigliceridi.

### Test a cascata

Si tratta di un processo sistematico di screening genetico che parte da un individuo diagnosticato, caso indice, e viene esteso ai suoi familiari, con particolare riferimento ai congiunti di I grado (genitori e figli) e di II grado (nonni, nipoti, fratelli, sorelle, zii), al fine di identificare i portatori della stessa mutazione e avviare trattamenti preventivi precoci. È utilizzato soprattutto per le dislipidemie familiari ed in particolare per l'ipercolesterolemia familiare (FH).

### Stili di vita

L'adozione di uno **stile di vita sano** (vedi [punto 3a](#)) comprende:

1. **modificazioni dietetiche:** limitare l'eccessivo apporto calorico, riducendo drasticamente i grassi saturi, i grassi trans (comuni nei cibi processati e altamente aterogeni) e i carboidrati semplici ad alto indice glicemico. Diete con oltre il 60% dell'energia derivante dai carboidrati, in particolare quelli semplici, sono considerate negative;
2. **controllo del peso:** raggiungere e mantenere il peso corporeo ideale attraverso una combinazione appropriata di dieta e attività fisica regolare;
3. **riduzione o eliminazione** del consumo di alcolici;
4. **modifica di altri fattori di rischio cardiovascolare (CV)**, come **cessazione del fumo, controllo della glicemia** e della **pressione arteriosa**.

Inoltre, diverse condizioni mediche possono causare o peggiorare la dislipidemia. Così, ad esempio, elevati livelli di colesterolo sono tipici nell'ipotiroidismo, nella sindrome nefrosica, nell'epatopatia ostruttiva, nell'anoressia nervosa e nell'obesità, dove, in presenza di insulino-resistenza, si associano ad aumento di LDL-C e di TG ed a riduzione delle HDL. Questi due ultimi parametri, ipertrigliceridemie ed HDL ridotte, sono caratteristiche anche della sindrome metabolica, del diabete di tipo 2, della steatosi epatica e steatoepatite, della malattia renale cronica (MRC), della sindrome di Cushing e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e dell'Infiammazione cronica da condizioni autoimmunitarie sistemiche. Le tabelle seguenti illustrano quanto detto finora.

Fattori legati allo stile di vita	LDL-C	HDL-C	TG
<b>Inattività fisica</b>	↑	↓	↑
<b>Fumo</b>	↑	↓	↑
<b>Eccessiva assunzione di alcool</b>	↑	↓	↑
<b>Eccessiva assunzione di grassi trans (FAT)</b>	↑		↑
<b>Eccessiva assunzione di grassi saturi</b>	↑	possibile ↑	↑
<b>Eccessiva assunzione di carboidrati</b>	↑	↓	↑

Malattie	LDL-C	HDL-C	TG
<b>Anoressia nervosa (AN)</b>	↑	↑	↑
<b>Autoimmunitarie sistemiche (LES, AR, S. di Sjögren, Sclerosi Sistemica.)</b>	↑	↓	↑
<b>Diabete mellito tipo 2</b>	↑	↓	↑
<b>Epatopatia ostruttiva (colestasi)</b>	↑*	↓	↑
<b>Ipotiroidismo</b>	↑	↓	↑
<b>Malattia renale cronica (MRC)</b>	=, ↑, ↓	↓	↑
<b>Obesità</b>	↑	↓	↑
<b>Sindrome di Cushing</b>	↑	↓	↑
<b>Sindrome metabolica</b>		↓	↑
<b>Sindrome nefrosica</b>	↑	↓	↑
<b>Sindrome dell'ovaio policistico</b>	↑	↓	↑
<b>Steatosi epatica e steatoepatite</b>	↑	↓	↑

\*in realtà si registra l'aumento della cosiddetta lipoproteina x (LpX); una lipoproteina anomala ricca di fosfolipidi e colesterolo non esterificato, con l'albumina come proteina principale.

Tra i farmaci che possono causare dislipidemie, ricordiamo gli Immunosoppressori (utilizzati nella terapia antirigetto dei trapianti), i Beta-bloccanti, gli Ormoni steroidei ed alcuni farmaci biologici come gli antagonisti dell'interleukina 6 (es. tocilizumab), come illustrato nella tabella seguente.

Farmaco	LDL-C	HDL-C	TG
<b>Amiodarone</b>	↑		
<b>Betabloccanti</b>		↓	↑
<b>Ciclosporina</b>	↑		
<b>Clortalidone ad alto dosaggio</b>	↑		
<b>Corticosteroidi</b>		↓	↑
<b>Estrogeni orali</b>			↑
<b>Fibrati</b>	↑		
<b>Idroclorotiazide</b>	↑		
<b>Inibitori delle proteasi</b>		↓	↑
<b>L-asparginasi</b>		↓	↑
<b>Resine leganti gli acidi biliari</b>		↓	↑
<b>Retinoidi</b>		↓	↑
<b>Rosiglitazone</b>	↑		
<b>Sirolimus</b>		↓	↑
<b>Tamoxifene</b>			↑
<b>Agenti antipsicotici atipici</b> (Olanzapina, Risperidone, Quetiapina, Aripiprazolo, Clozapina, Amisulpride, Paliperidone, Ziprasidone, Cariprazina, Lurasidone)		↓	↑

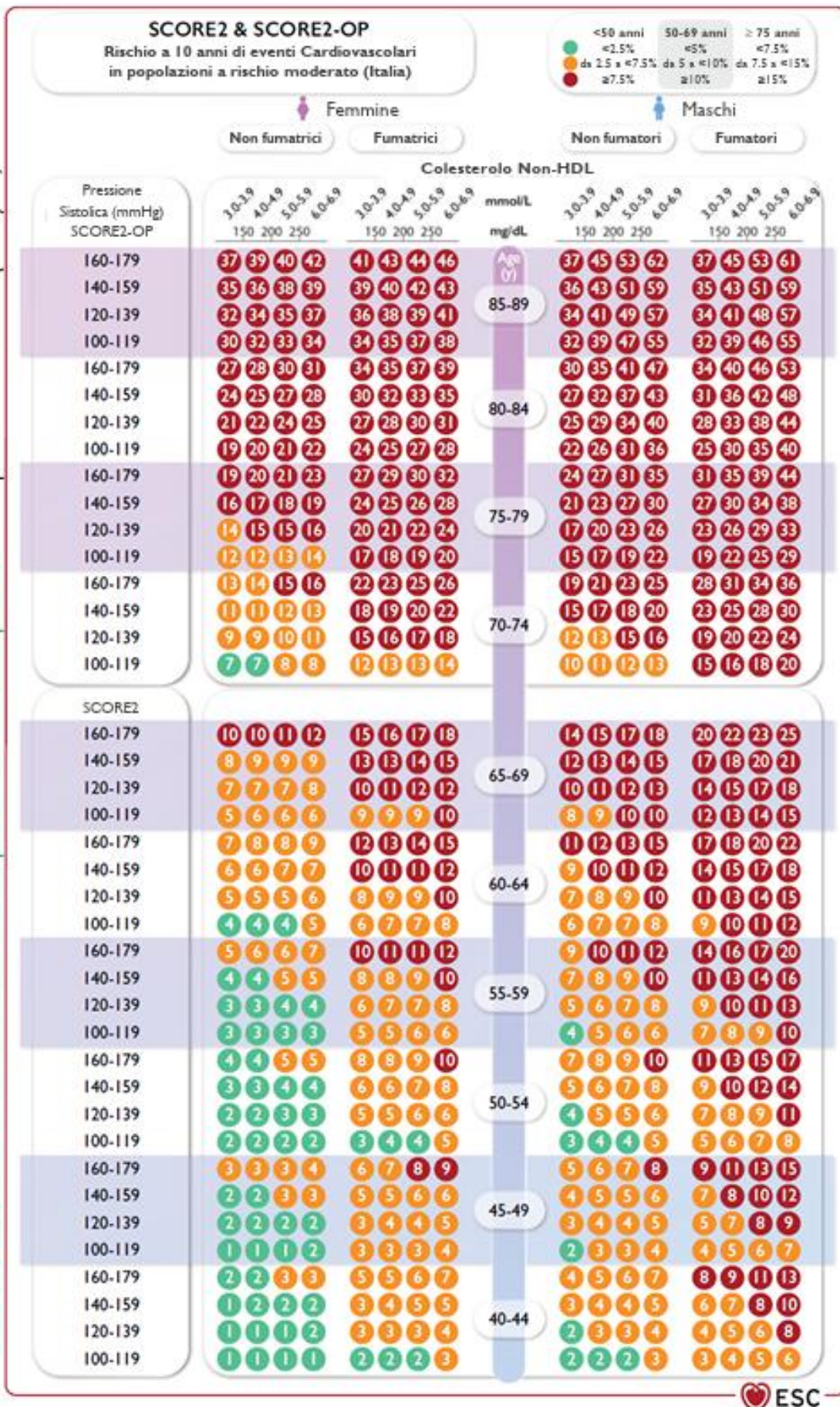
## VALUTAZIONE DEL RISCHIO CV

Le patologie cardiovascolari (CV) riconoscono un'eziologia multifattoriale, determinata dalla concomitanza di diversi fattori di rischio che, simultaneamente, ne aumentano la probabilità di insorgenza e contribuiscono al loro sviluppo. Peraltro, la dimostrata possibilità di identificarli e, almeno per alcuni di loro, di modificarli ci consentono di definire le malattie CV come patologie ampiamente prevenibili, rendendo così possibile evitare l'insorgenza di eventi come l'infarto miocardico e l'ictus. I fattori di rischio cardiovascolare, dunque, si suddividono in modificabili e non modificabili. Tra i primi, ricordiamo l'abitudine al fumo (la nicotina accelera il battito cardiaco e il monossido di

carbonio favorisce l'aterosclerosi), l'ipertensione arteriosa (costringe il cuore a un superlavoro e accelera l'aterosclerosi), l'ipercolesterolemia totale (aumenta il deposito di colesterolo nelle pareti arteriose), i bassi livelli di HDL-colesterolemia (le HDL sono lipoproteine protettive che trasportano il colesterolo in eccesso) ed il diabete (che, se non controllato, favorisce l'aterosclerosi). Mentre tra i fattori non modificabili, ricordiamo l'età (il rischio aumenta progressivamente), il sesso maschile (con un aumento significativo del rischio nella donna dopo la menopausa) e la familiarità (precedenti di eventi CV in età giovanile, sotto i 55 anni per gli uomini e 65 anni per le donne).

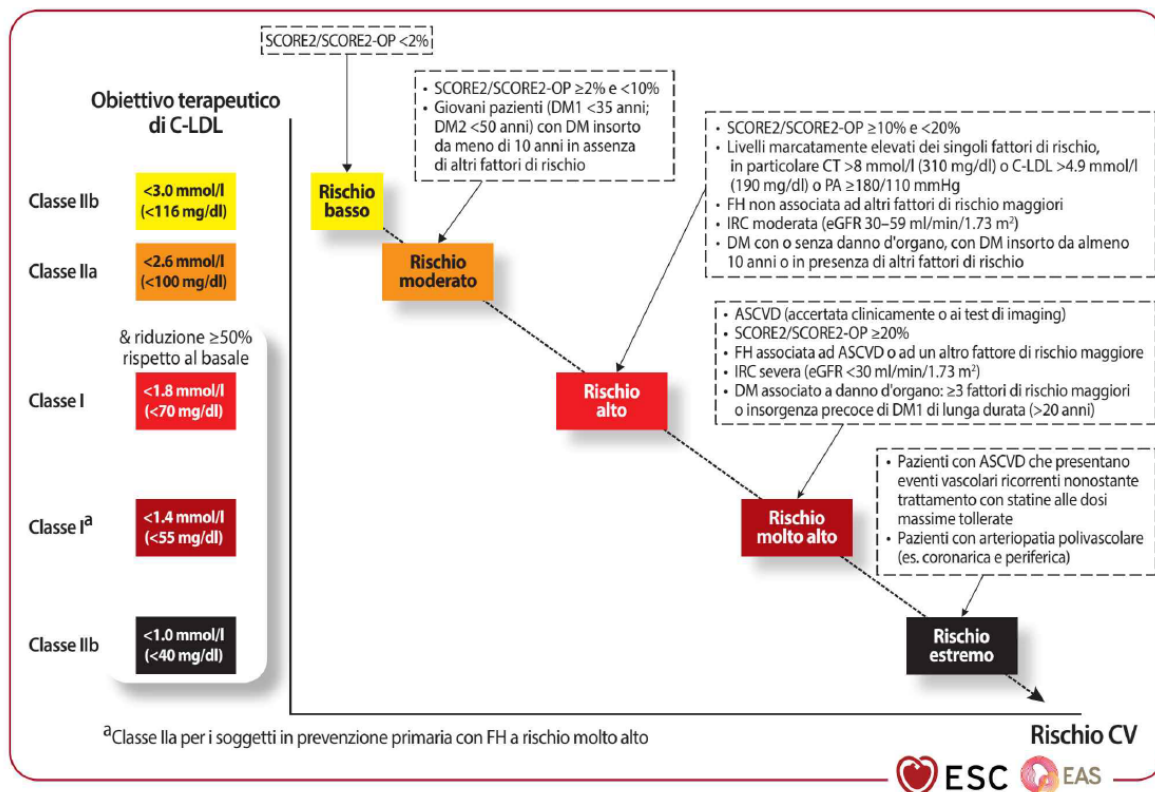
Il calcolo del rischio cardiovascolare effettuato con l'algoritmo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), applicabile a tutti i soggetti di età compresa tra 40 e 69 anni, contenuto nelle linee guida ESC del 2012, adottato dall'AIFA, prende in considerazione l'età, il sesso, l'abitudine al fumo, la pressione arteriosa e livelli lipidici.

Per quanto riguarda le linee guida delle società europee di cardiologia e di aterosclerosi, ESC/EAS, del 2025, il calcolo del rischio cardiovascolare, viene determinato secondo un nuovo algoritmo, detto SCORE-2, che è applicabile a tutti i soggetti apparentemente sani di tutte le età, a partire dai 40 anni e fino ai 69 anni, e calcola la probabilità di incorrere in eventi CV maggiori fatali e non fatali (infarto ed ictus) a 10 anni. Peraltro, dato il progressivo invecchiamento della popolazione, è stato ritenuto utile sviluppata anche un analogo algoritmo per le persone di età compresa tra 70 e 89 anni, detto SCORE2-OP (Older People), che estende così la prevenzione anche nei confronti della popolazione anziana. Come si può vedere nella figura seguente, i parametri presi in considerazione sono sia non modificabili, età e sesso, che modificabili, fumo, pressione arteriosa e colesterolo non HDL, ottenuto sottraendo il colesterolo HDL a quello totale e preferito a questo perché non è influenzato dal comportamento prima del prelievo e dalle ore di digiuno e, soprattutto, identifica tutte le lipoproteine più aterogene contenute nell'apolipoproteina B. Inoltre, entrambi gli algoritmi tengono conto della classe di rischio propria del Paese in cui il paziente vive, come attribuita in base alla classe di rischio CV determinata dai tassi nazionali di mortalità CVD pubblicati dall'OMS e che per l'Italia è quella moderata; le altre tre classi di rischio sono basso, alto e molto alto.



Ricordiamo che entrambe le carte del rischio, SCORE2 e SCORE2OP, sono valide ed applicabili solo per soggetti senza ASCVD clinica e senza terapia ipolipemizzante e quindi non possono essere utilizzate per pazienti con patologia aterosclerotica nota.

Tuttavia, naturalmente, le linee guida indicano la classe di rischio di ciascun paziente, e di conseguenza il target di **LDL-C** desiderabile, anche in base alle patologie che presenta sottolineando la necessità di riconoscere, oltre alle classi di rischio suddette, un'ulteriore classe, detta di **rischio estremo**, nella quale vanno inclusi pazienti con ASCVD che presentano eventi vascolari ricorrenti nonostante trattamento con statine alle dosi massime tollerate e pazienti con arteriopatia polivascolare, ad esempio coronarica e periferica, per i quali viene proposto, con raccomandazione di classe IIb, un target di LDL-C < 40 mg/dl e/o riduzione del LDL-C  $\geq$  50% rispetto al valore baseline, come si può vedere nella figura seguente, tratta da: focused update 2025 delle linee guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie.



**Figura 1.** Obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità nelle varie categorie di rischio cardiovascolare totale. ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CT, colesterolo totale; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; DM1, diabete mellito di tipo 1; DM2, diabete mellito di tipo 2; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FH, ipercolesterolemia familiare; IRC, insufficienza renale cronica; PA, pressione arteriosa; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons.

## Indicazioni al trattamento dei fattori di rischio

Rischio CV totale	Livelli di C-LDL in assenza di terapia ipolipemizzante					
	<1.4 mmol/l (<55 mg/dl)	1.4 - <1.8 mmol/l (55 - <70 mg/dl)	1.8 - <2.6 mmol/l (70 - <100 mg/dl)	2.6 - <3.0 mmol/l (100 - <116 mg/dl)	3.0 - <4.9 mmol/l (116 - <190 mg/dl)	≥4.9 mmol/l (≥190 mg/dl) <sup>a</sup>
<b>Basso</b>	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	N/A <sup>a</sup>
<b>Moderato</b>	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	N/A <sup>a</sup>
<b>Alto</b>	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica
<b>Molto alto:</b> prevenzione primaria	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica
<b>Molto alto:</b> prevenzione secondaria	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica

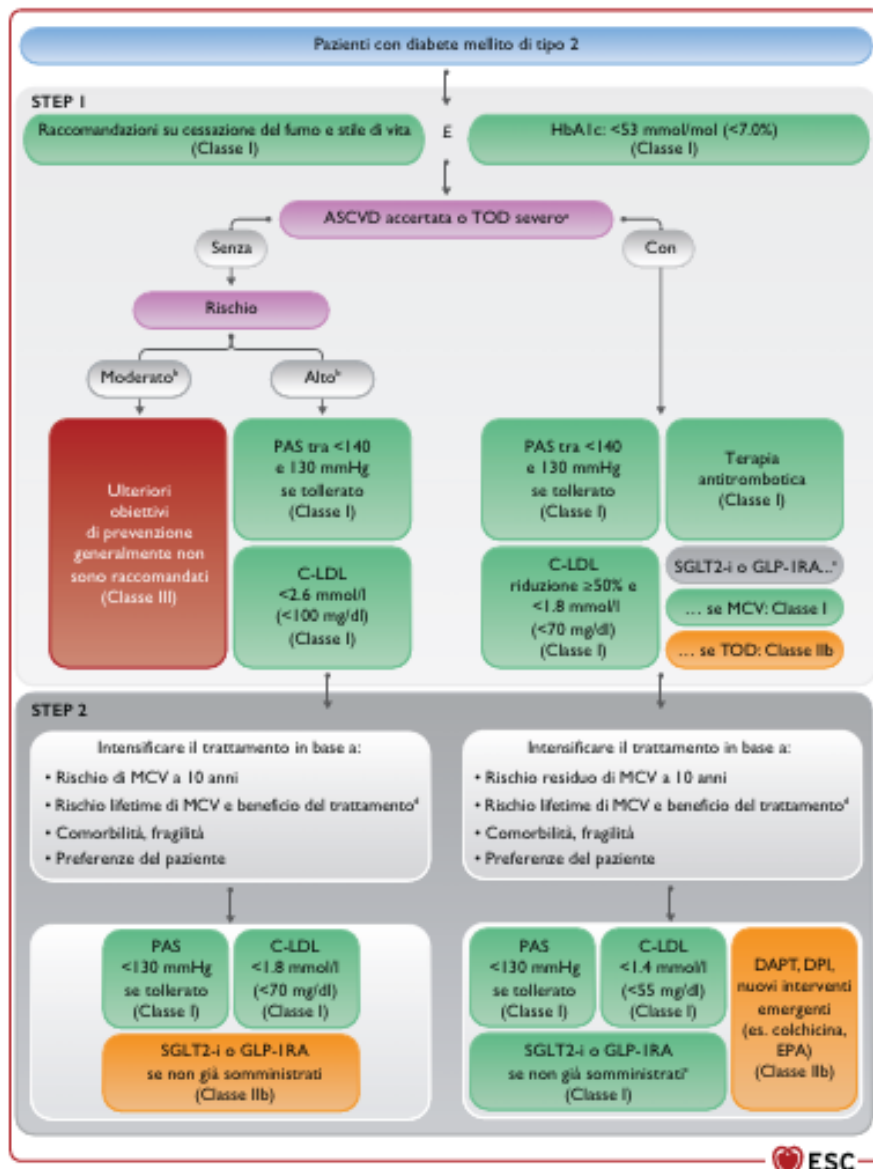
C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; N/A, non applicabile.

<sup>a</sup>I soggetti con livelli di C-LDL ≥4.9 mmol/l non in terapia ipolipemizzante sono da ritenersi a rischio CV totale almeno alto (Tabella 3).

tradotto da 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (Eur Heart J 2025 – doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190), a cura dell'Italian Federation of Cardiology

## Altre carte del rischio

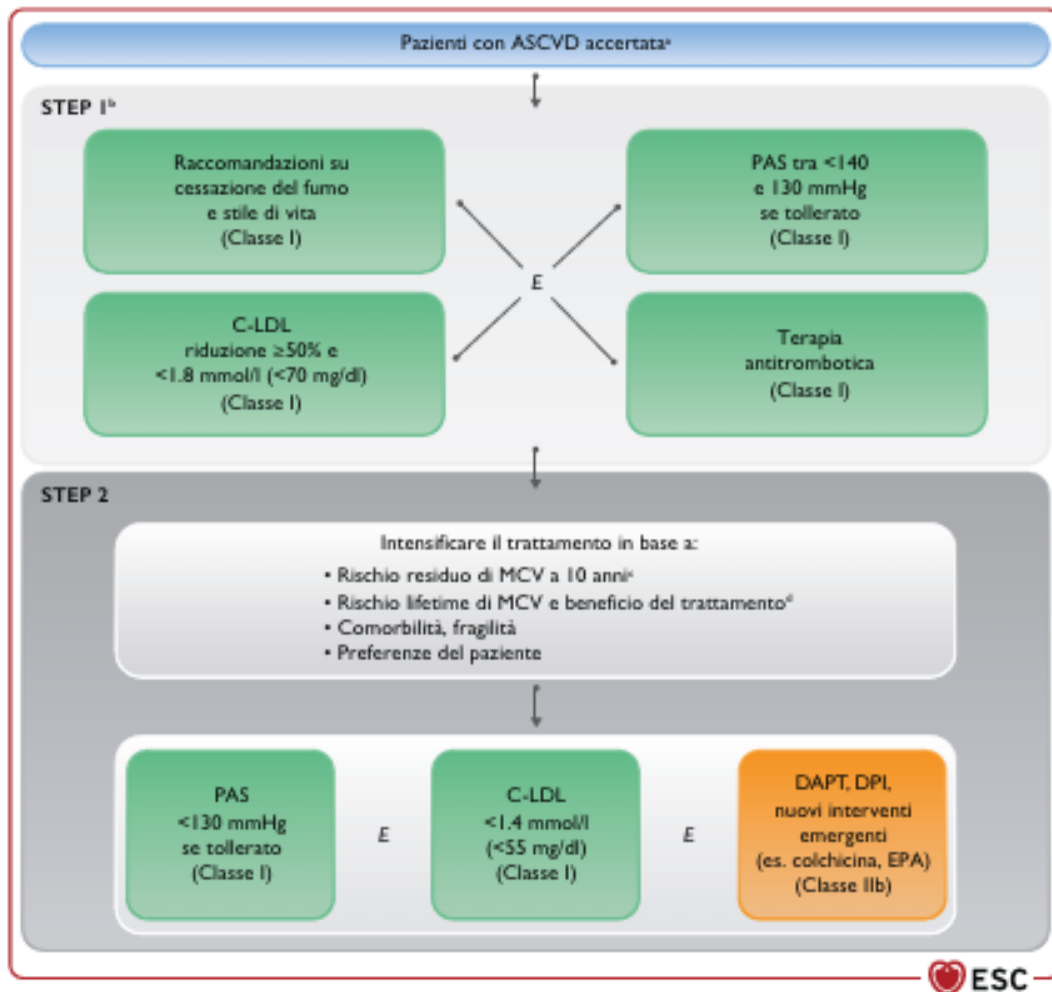
Per i pazienti diabetici, naturalmente senza evidenza di ASCVD e senza grave danno d'organo, viene raccomandata una stima del RCV mediante un nuovo algoritmo: SCORE2-Diabetes, che consente la valutazione della probabilità di eventi cardiovascolari a 10 anni, integrando informazioni sui fattori di rischio convenzionali, come età, fumo, PA sistolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, e fattori relativi alla malattia diabetica, come età alla diagnosi di DM, valori di emoglobina glicata ed eGFR. Il rischio CV di questi pazienti viene stratificato come basso, <5%, moderato, 5-10%, alto, 10-20% e molto alto, >20%. La seguente flowchart riporta le raccomandazioni delle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle malattie CV per i pazienti con diabete mellito di tipo 2:



**Figura 8.** Flowchart per la stima del rischio cardiovascolare e per il trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con diabete mellito (DM) di tipo 2. ACR, rapporto albumina/creatinina; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DPL, duplice terapia antitrombotica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; EPA, acido eicosapentaenoico; ESC, Società Europea di Cardiologia; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide 1; MCV, malattia cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica; SGLT2-i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TOD, danno d'organo. Gli obiettivi assoluti di trattamento per la PAS (<130 mmHg) e il C-LDL (in base al livello di rischio) riportati nelle relative linee guida ESC<sup>1,4</sup> devono essere perseguiti secondo quanto indicato. L'approccio graduale deve essere applicato nel suo insieme: dopo lo STEP 1, è tassativo valutare l'opportunità di passare allo STEP 2. Gli score di rischio sono disponibili sia come app per i dispositivi mobili come nel caso dell'ESC CVD Risk Calculation (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) sia su siti web (es. [www.u-prevent.com](http://www.u-prevent.com)). \*Per TOD severo si intende il riscontro di una o più delle seguenti condizioni: eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> indipendentemente dall'albuminuria; eGFR 46-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e microalbuminuria (ACR 30-300 mg/g o 3-30 mg/mmol); proteinuria (ACR >300 mg/g o >30 mg/mmol); presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria associata a retinopatia e neuropatia). <sup>1</sup>Vedi Tabella 4 per le categorie di rischio di MCV. <sup>2</sup>Nei pazienti con SC come patologia dominante o con IRC sono raccomandati gli SGLT2-i, mentre nei pazienti post-ictus è raccomandato il trattamento con GLP-1RA. <sup>3</sup>Il beneficio lifetime derivante dal trattamento è dato dagli anni di vita guadagnati liberi da MCV per effetto di un determinato intervento o dell'intensificazione del trattamento. Vedi Box 1.

Per i pazienti già affetti da patologie cardiovascolari, quindi in prevenzione secondaria, la stratificazione del RCV può essere determinata con l'algoritmo SMART (Second Manifestations of Arterial Disease, oppure con quello EUROASPIRE (European Action on

Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), che consentono di stimare il rischio di eventi avversi nei pazienti con ASCVD stabile, malattia coronarica, arteriopatia obliterante o malattia cerebrovascolare, rispettivamente a 10 anni e a 2 anni. La seguente flowchart riporta le raccomandazioni delle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle malattie CV per i pazienti con malattia aterosclerotica nota:



**Figura 7.** Flowchart per la stima del rischio cardiovascolare e per il trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (ASCVD).

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DPI, duplice terapia antitrombotica; EPA, acido eicosapentaenoico; MCV, malattia cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica.

Gli obiettivi assoluti di trattamento per la PAS (<math>< 130</math> mmHg) e il C-LDL (in base al livello di rischio) riportati nelle relative linee guida ESC<sup>1,4</sup> devono essere perseguiti secondo quanto indicato. L'approccio graduale deve essere applicato nel suo insieme: dopo lo STEP 1, è tassativo valutare l'opportunità di passare allo STEP 2.

Gli score di rischio sono disponibili sia come app per i dispositivi mobili come nel caso dell'ESC CVD Risk Calculation (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) sia su siti web (es. [www.u-prevent.com](http://www.u-prevent.com)).

<sup>b</sup>Per i pazienti affetti da diabete mellito, vedere la relativa flowchart (Figura 8).

<sup>c</sup>Per i pazienti con recente sindrome coronarica acuta, gli obiettivi di trattamento sono parte integrante del programma di riabilitazione cardiaca (Classe I/A).

<sup>d</sup>Per i pazienti di età  $\geq 70$  anni, un rischio elevato a 10 anni può associarsi ad un minore beneficio lifetime assoluto del trattamento in ragione della ridotta aspettativa di vita.

<sup>e</sup>Il beneficio lifetime derivante dal trattamento è dato dagli anni di vita guadagnati liberi da MCV per effetto di un determinato intervento o dell'intensificazione del trattamento.

## Fumo e Cuore:

Smettere di fumare rappresenta la scelta più determinante che un fumatore possa compiere per prolungare la propria aspettativa di vita e migliorare la salute cardiovascolare. Non è mai troppo tardi per agire, e i benefici iniziano immediatamente. Infatti, il fumo è, subito dopo l'età, il fattore di rischio più significativo per le patologie cardiovascolari (CV) e, smettendo di fumare, già dopo un anno, il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari si dimezza e dopo alcuni anni, il rischio CV precedentemente imputabile al fumo scompare completamente. Complessivamente, la speranza di vita di un fumatore è stimata essere otto anni inferiore a quella di un non fumatore. Chi fuma ha il doppio della probabilità di subire un infarto e una probabilità dieci volte superiore di sviluppare il cancro ai polmoni. I componenti chimici presenti nel fumo, che hanno effetti gravemente nocivi sul sistema cardiovascolare sono principalmente la nicotina ed il monossido di carbonio. La prima, stimolando la produzione di adrenalina, determina un'accelerazione del battito cardiaco, sottoponendo il cuore a un carico di lavoro maggiore. Inoltre, favorisce la formazione di coaguli nel sangue (trombosi). Il monossido di carbonio riduce drasticamente la quantità di ossigeno trasportata dal sangue agli organi e ai tessuti del corpo. Questi meccanismi danneggiano le arterie, favorendo lo sviluppo di patologie CV come infarto e ictus. Gli effetti negativi del fumo si estendono ben oltre il sistema cardiovascolare, infatti il fumo è la causa principale di bronchite cronica ed enfisema, provoca il cancro ai polmoni e favorisce l'insorgenza di tumori a laringe, bocca, pancreas, vescica, reni, cervice, esofago, stomaco e intestino, provoca tachicardia e dispnea (affanno), accelera l'invecchiamento della pelle e la formazione delle rughe ed, infine, causa alito sgradevole, denti e dita giallastre e la tipica tosse cronica.

Strategie efficaci per smettere di fumare

Smettere

richiede determinazione e pianificazione. Il decalogo per smettere di fumare prevede:

1. Volontà Assoluta: La motivazione deve essere il punto di partenza imprescindibile;
2. Fissare una Data: Scegliere un giorno specifico e favorevole per iniziare l'astinenza;
3. Prepararsi alla Persistenza: Non scoraggiarsi in caso di un primo fallimento; la resilienza è la chiave;
4. Gestire lo Stress Iniziale: Essere consapevoli che l'ansia e lo stress iniziali sono normali e destinati a diminuire nel tempo;
5. Rimodellare le abitudini: Sostituire le vecchie routine, adottare un'alimentazione più leggera ed equilibrata, incrementare l'idratazione (acqua) e ridurre il consumo di caffè e alcolici;
6. Attività Fisica Regolare: L'esercizio aiuta a gestire l'astinenza e a migliorare l'umore;
7. Tenersi Occupati: Distrarsi per minimizzare il pensiero delle sigarette;
8. Nessuna Eccezione: Non cedere alla tentazione di fumare "solo una sigaretta" in momenti di crisi o celebrazione;

9. Evitare i Trascorsi: Soprattutto nelle fasi iniziali, evitare luoghi o situazioni che tradizionalmente invitano al fumo;
10. Premiarsi e Smettere Completamente: Utilizzare i soldi risparmiati per gratificarsi con qualcosa di speciale e non optare per una riduzione graduale, ma per la cessazione totale.

### **Pressione Arteriosa e Ipertensione: Prevenzione Cardiovascolare**

La Pressione Arteriosa (PA) è la forza che il cuore, agendo come una pompa, esercita per far circolare il sangue attraverso i vasi. Viene misurata in millimetri di mercurio mmHg e si compone di due valori:

1. **Pressione Sistolica (Massima):** Misurata durante la contrazione cardiaca, quando il sangue viene espulso nelle arterie.
2. **Pressione Diastolica (Minima):** Misurata tra due contrazioni, mentre il cuore è rilassato e si riempie.

Un valore di PA è considerato "desiderabile" quando non supera i 120/80 mmHg. La pressione varia fisiologicamente durante il giorno, aumentando con sforzo, stress o emozioni e diminuendo a riposo.

### **Ipertensione e Rischi**

Si parla di Ipertensione quando la pressione arteriosa è stabilmente superiore a 140/90 mmHg. Questa condizione, spesso asintomatica, può essere rilevata solo attraverso una misurazione periodica (raccomandata almeno una volta all'anno).

L'ipertensione è una seria minaccia cardiovascolare perché:

- **Danneggia i vasi:** Le arterie di grosso calibro perdono elasticità e i vasi più piccoli si restringono, rendendo il sistema vascolare rigido.
- **Affatica il cuore:** Il cuore deve pompare con maggiore energia, il che può portare al suo ingrossamento (ipertrofia) e a una minore efficienza.
- **Aterosclerosi:** Favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi, aumentando drasticamente il rischio di **infarto** e **ictus**.
- **Danni ad altri organi:** Può causare insufficienza renale e danni alla vista.

## Strategie per Mantenere la Pressione Ottimale

Nella maggior parte dei casi, l'ipertensione è prevenibile e gestibile attraverso la correzione delle abitudini di vita. Non è mai troppo tardi per iniziare, e i benefici sono significativi:

### 1. **Dieta Sana:**

- **Ridurre il Sale:** Limitare il consumo di sale aggiunto a circa 5 grammi al giorno (il fabbisogno è coperto dal sale già presente negli alimenti). Questa riduzione può abbassare la PA di circa 5mmHg
  - **Aumentare Frutta e Verdura:** Questi alimenti sono ricchi di Potassio, che aiuta a mantenere la pressione bassa.
  - Controllare l'apporto calorico e moderare il consumo di caffè.
2. **Attività Fisica:** Praticare regolarmente attività aerobica di moderata intensità (come 30 minuti di cammino veloce al giorno) aiuta a mantenere la PA a livelli favorevoli.
  3. **Controllo del Peso:** L'eccesso di peso costringe il cuore a uno sforzo maggiore per irrorare i tessuti, aumentando la pressione. Mantenere il normopeso è essenziale.
  4. **Abolire il Fumo:** Il fumo contribuisce all'irrigidimento delle arterie e all'aumento della pressione.
  5. **Gestione dello Stress:** Rabbia, eccitazione e stress aumentano temporaneamente la PA; pratiche di rilassamento possono aiutare a controllarla.

## Colesterolo e Trigliceridi: Ruolo e Gestione del Rischio

Il colesterolo e i trigliceridi sono i principali lipidi presenti nell'organismo. Il colesterolo, essenziale per la sintesi ormonale, la Vitamina D e la struttura cellulare, è prodotto dal fegato ma viene anche introdotto con la dieta (cibi ricchi di grassi animali; assente nei vegetali). I trigliceridi sono una fonte primaria di energia; i loro livelli aumentano con l'eccesso dietetico di grassi, carboidrati e alcol. Questi grassi sono trasportati nel sangue da lipoproteine specifiche: LDL (Low Density Lipoproteins): Distribuiscono il colesterolo ai tessuti. Livelli elevati (colesterolo-LDL "cattivo") tendono a depositarsi sulle pareti arteriose, innescando l'aterosclerosi. Valore desiderabile: < 100 mg/dl. HDL (High Density Lipoproteins): Rimuovono il colesterolo in eccesso e lo riportano al fegato per l'eliminazione (colesterolo-HDL "buono"), proteggendo le arterie. Valore desiderabile: 50 mg/dl. Altri parametri desiderabili sono: Colesterolo Totale < 200 mg/dl e Trigliceridi < 150 mg/dl. Elevate concentrazioni di colesterolo e/o trigliceridi (iperlipidemia) costituiscono un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari.



## **Strategie per Mantenere i Valori Favorevoli**

La gestione dei livelli lipidici si basa primariamente sullo stile di vita: **Dieta:** Una dieta sana può ridurre la colesterolemia del 5-10%, con una conseguente riduzione del 20% della mortalità CV. È fondamentale: Limitare i grassi saturi (carni rosse, burro, formaggi, insaccati) che aumentano l'LDL e abbassano l'HDL. Sostituirli con grassi polinsaturi (pesce, oli vegetali non tropicali) e monoinsaturi (olio d'oliva), che abbassano l'LDL-C. Aumentare il consumo di frutta, verdura e legumi. Limitare dolci e alcol. **Abitudini:** Svolgere attività fisica regolare, abolire il fumo, controllare la pressione arteriosa e ridurre l'eventuale sovrappeso.

## **Glicemia e Diabete: Impatto sul Rischio Cardiovascolare**

Gran parte degli alimenti che consumiamo viene convertita in glucosio, lo zucchero essenziale utilizzato dall'organismo per la produzione di energia. La diagnosi di diabete si pone quando la glicemia a digiuno misurata in almeno due occasioni distanti una settimana risulta pari o superiore a 126 mg/dl. Esistono due forme principali: il **Diabete di Tipo I** (insulino-dipendente), che colpisce prevalentemente i giovani (circa il 10% dei casi) con cause essenzialmente genetiche, e il **Diabete di Tipo II** (non insulino-dipendente), la forma più diffusa (circa il 90%), che è fortemente correlata all'eccesso di peso e a fattori come età, familiarità, sedentarietà e alimentazione squilibrata.

## **Diabete e Complicanze**

Il diabete non correttamente gestito è un fattore di rischio maggiore per le patologie cardiovascolari (CV); aumenta il rischio di aterosclerosi, favorisce l'insorgenza di ipertensione e ipercolesterolemia, e riduce i livelli protettivi di HDL-colesterolo. Oltre ai rischi macrovascolari (infarto, ictus), il diabete può causare complicanze microvascolari a carico di occhi (portando alla cecità), reni (nefropatia) e sistema nervoso (neuropatia).

## **Mantenere la Glicemia a Livello Favorevole**

Per le persone diabetiche, la modifica degli stili di vita è fondamentale per controllare il rischio CV complessivo. Le strategie di gestione includono: seguire un'alimentazione bilanciata (povera di zuccheri e grassi), svolgere attività fisica regolare (che aiuta a controllare il peso e ad abbassare direttamente i livelli di glucosio nel sangue), mantenere il controllo del peso e limitare il consumo di alcol.

## **Dieta mediterranea**

L'adozione di una dieta varia ed equilibrata in combinazione con uno stile di vita attivo è fondamentale per il mantenimento di una salute ottimale e per la prevenzione primaria delle malattie croniche non trasmissibili.



Queste patologie includono:

- Malattie cardiovascolari
- Alcune forme di tumore
- Diabete
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemie

La Dieta Mediterranea è universalmente riconosciuta come il modello alimentare più efficace in questo senso. Essa si caratterizza per l'alto consumo di alimenti di origine vegetale (frutta, verdura, legumi e cereali) e un consumo moderato o scarso di cibi di origine animale (carne, pesce e latticini).

### **Linee Guida per una Giornata Alimentare Ottimale e la Prevenzione Cronica**

Organizzare la giornata alimentare in tre pasti principali (colazione, pranzo, cena) e due spuntini contribuisce a mantenere un equilibrio metabolico e a prevenire malattie croniche non trasmissibili (come patologie cardiovascolari, diabete e ipertensione).

#### **Colazione e Spuntini**

Una prima colazione completa e bilanciata è cruciale per ridurre il rischio cardiovascolare, poiché ottimizza il profilo glicemico, lipidico e la pressione arteriosa. Deve includere:

- **Carboidrati:** Pane, cereali o fette biscottate (preferibilmente integrali).
- **Proteine:** Latte o yogurt.
- **Contributo vitaminico:** Frutta fresca e frutta secca.

Gli spuntini (a metà mattina e metà pomeriggio) a base di frutta fresca, secca, yogurt o cereali sono essenziali per regolare il ritmo fame-sazietà, prevenendo l'eccessivo introito calorico ai pasti principali e riducendo il rischio di sovrappeso.

#### **Pranzo e Cena: Composizione e Frequenze**

I pasti principali devono essere composti in modo vario per garantire un apporto completo di nutrienti, fibre e micronutrienti.

##### **1. Fibre, Vitamine e Minerali**

Consumare a ogni pasto almeno una porzione di verdura e frutta fresca (alternando colori diversi) è fondamentale. L'adeguato consumo di fibre alimentari modula la glicemia (prevenendo il Diabete di Tipo II) e aumenta il senso di sazietà.



## 2. Fonte di Carboidrati

Variare tra pasta, pane e cereali in chicco (riso, orzo, farro), prediligendo le varianti integrali, più ricche di fibre.

## 3. Fonte Proteica (Frequenze Settimanali)

Alternare proteine vegetali e animali con le seguenti raccomandazioni:

- **Legumi: 3 volte a settimana** (freschi o secchi). Limitare quelli in scatola per l'alto contenuto di sale.
- **Pesce: 3 volte a settimana.** Prediligere il pesce azzurro (alici, sardine, sgombro), ricco di acidi grassi **Omega-3** che hanno effetti metabolici e cardiovascolari favorevoli.
- **Carne Bianca: 2 volte a settimana** (pollo, tacchino).
- **Carne Rossa: 1 volta a settimana.** Preferire tagli magri.
- **Formaggi: 3 volte a settimana**, privilegiando quelli **freschi e meno grassi** (ricotta, mozzarella) e consumandoli come secondo piatto.
- **Uova: 3 unità a settimana.** Il loro contenuto in colesterolo non è motivo di esclusione, poiché l'impatto sul colesterolo ematico è più significativamente legato ai grassi saturi della dieta totale.
- **Carni Trasformate:** Consumare **occasionalmente** (es. salumi) a causa dell'alto tenore di sale e grassi saturi.

## 4. Grassi da Condimento

Utilizzare l'olio extra vergine d'oliva a crudo come fonte principale di grassi (circa 3 cucchiaini al giorno). Essendo ricco di acidi grassi monoinsaturi, contribuisce a migliorare i livelli di colesterolo. Limitare i grassi animali (burro, lardo, strutto) ricchi di grassi saturi.

### Altro e Metodi di Cottura

- **Idratazione:** Assumere almeno 2-2,5 litri di acqua al giorno. Evitare bevande zuccherate o gassate.
- **Zuccheri Aggiunti:** Consumare dolci solo occasionalmente. Un eccesso di zuccheri semplici predispone a obesità e malattie croniche.
- **Cottura e Sale:** Prediligere metodi di cottura semplici (al cartoccio, a vapore) e usare spezie ed erbe aromatiche in sostituzione del sale, prediligendo quello iodato. L'OMS raccomanda un consumo di meno di 5 grammi di sale al giorno per prevenire l'aumento della pressione arteriosa.

Queste linee guida si riferiscono a una dieta ideale di circa 2000 kcal per adulti sani, e possono richiedere una personalizzazione in base a età, sesso, attività fisica e stato fisiologico.

### **Attività Fisica, Prevenzione e Raccomandazioni OMS**

L'attività fisica regolare è un fondamentale fattore protettivo per la prevenzione e la gestione di numerose malattie croniche non trasmissibili, tra cui le patologie cardiovascolari, il diabete di tipo 2 e alcuni tumori (seno, colon). Oltre ai benefici fisici (mantenimento del peso, miglioramento dell'adiposità), essa apporta notevoli vantaggi per la salute mentale (riduzione di ansia e depressione), ritarda la demenza e migliora la salute cognitiva e la qualità del sonno.

### **Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)**

Per ottenere sostanziali benefici per la salute, l'OMS raccomanda:

#### **1. Attività Aerobica:**

- **Intensità Moderata** (es. camminata veloce, giardinaggio, in cui si riesce a parlare): 150 – 300 minuti a settimana, OPPURE
- **Intensità Vigorosa** (es. calcio, nuoto, in cui non si riesce a parlare): 75 – 150 minuti a settimana.

2. **Rinforzo Muscolare:** Svolgere attività dedicate (come esercizi con pesi o resistenza) per almeno 2 volte a settimana.

### **Strategie per Iniziare e Mantenere il Movimento**

Non è mai troppo tardi per iniziare a muoversi. È essenziale che gli adulti e gli anziani inizino gradualmente, aumentando progressivamente frequenza, intensità e durata in relazione alle proprie capacità funzionali e al livello di forma fisica.

- **Se inattivi:** Aumentare le attività quotidiane di base (es. usare le scale al posto dell'ascensore, camminare di più).
- **Se discontinui:** Cercare attività piacevoli, porsi obiettivi realistici e pianificare l'attività fisica per diventare più costanti.
- **Se costanti:** Variare le attività per evitare la noia e stimolare l'organismo.

### **Sovrappeso e Obesità: Misurazione e Rischio Cardiovascolare**

Il sovrappeso e l'obesità sono condizioni determinate da un disequilibrio cronico tra l'energia assunta (calorie) e l'energia consumata dall'organismo. L'eccesso di peso è un

fattore di rischio significativo per le malattie cardiovascolari (CV), in quanto aumenta la probabilità di sviluppare ipertensione, ipercolesterolemia e diabete.

### **Indicatori di Eccesso Ponderale**

Vengono comunemente utilizzati due indicatori per valutare l'eccesso di peso e la distribuzione del grasso corporeo:

#### 1. Indice di Massa Corporea (IMC) o BMI:

Si calcola dividendo il peso (in chilogrammi) per il quadrato dell'altezza (in metri):

$$\text{BMI} = \text{Peso (kg)} / \text{Altezza} \times \text{Altezza (m}^2\text{)}$$

La classificazione basata sul BMI è:

- **Sottopeso:** < 18,5 Kg/m<sup>2</sup>
- **Normopeso:** 18,5 – 24,9 Kg/m<sup>2</sup>
- **Sovrappeso:** 25,0 – 29,9 Kg/m<sup>2</sup>
- **Obeso:** >= 30,0 Kg/m<sup>2</sup>

#### 2. Circonferenza Vita:

Un accumulo di grasso concentrato nella regione addominale è particolarmente dannoso per la salute cardiovascolare. La circonferenza della vita (misurata appena sopra l'ombelico) è considerata "desiderabile" se è inferiore a 94 cm negli uomini e 80 cm nelle donne.

### **Strategie per il Controllo del Peso**

Mantenere il peso corporeo a un livello favorevole è cruciale. La perdita di peso, se condotta in modo lento e costante, non solo è più salutare e duratura, ma porta a benefici metabolici diretti: riduzione della pressione arteriosa, della glicemia e del colesterolo LDL, e aumento del colesterolo HDL.

Per raggiungere e mantenere il normopeso è indispensabile:

- **Alimentazione Equilibrata e Sana:** Ridurre l'apporto calorico totale, in particolare limitando i grassi e il consumo di alcol.
- **Attività Fisica Regolare:** Aumentare il dispendio energetico quotidiano).

## Trattamento farmacologico

### Statine

#### Farmacodinamica

Le statine sono inibitori competitivi dell'enzima HMG-CoA reduttasi, tappa limitante della sintesi epatica del colesterolo. La riduzione del colesterolo intracellulare determina aumento dell'espressione dei recettori LDL sulla superficie degli epatociti, incremento della clearance delle LDL circolanti e riduzione di LDL-C, nella misura del 30-50% circa con statine ad alta potenza (atorvastatina e rosuvastatina) e <30% con statine a bassa potenza (simvastatina, pravastatina, lovastatina e fluvastatina)( vedi figura seguente). Inoltre, i loro effetti pleiotropici, cioè benefici terapeutici indipendenti dall'abbassamento del colesterolo LDL, comprendono miglioramento della funzione endoteliale, controllo della risposta infiammatoria e stabilizzazione della placca aterosclerotica.

Alta intensità	Abbassa i livelli di LDL-C $\geq 50\%$	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg
Moderata intensità	Abbassa i livelli di LDL-C da 30 a < 50%	Atorvastatina 10-20 mg Fluvastatina XL 80 mg Lovastatina 40 mg Pitavastatina 2-4 mg Pravastatina 40-80 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg
Bassa intensità	Abbassa i livelli di LDL-C < 30%	Fluvastatina 20-40 mg Lovastatina 20 mg Pitavastatina 1 mg Pravastatina 10-20 mg

modificata da: [Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al; 2018](#) ,

AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA  
Guideline on the Management of Blood Cholesterol A Report of the American  
College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice  
Guidelines. *Circulation* 139: e1082–e1143, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625



## **Farmacocinetica**

Dopo somministrazione orale, le statine si accumulano e sono metabolizzate in larga parte a livello epatico. Quelle lipofile (simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina) presentano una maggiore diffusione extraepatica e sono metabolizzate dal CYP3A4 ad eccezione della fluvastatina, metabolizzata dal CYP2C9. Quelle idrofile, invece, mostrano una maggiore selettività epatica e un metabolismo indipendente dai CYP per la pravastatina mentre la rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa 10%) dal CYP2C9. L'emivita plasmatica è breve (1-4 ore) per le statine a bassa potenza che necessitano, quindi, di una somministrazione serale. Le statine ad alta potenza, invece, mostrano un'emivita più lunga (circa 14-20 ore). Tutte le statine sono eliminate prevalentemente per via biliare

## **Reazioni avverse**

Si possono verificare a livello muscolare, con mialgia, miosite, aumento CPK, raramente rabdomiolisi, epatico con incremento asintomatico delle transaminasi e metaboliche, con lieve aumento del rischio di diabete mellito di nuova insorgenza.

## **Intolleranza alle statine**

Si può parlare di intolleranza alle statine in caso di:

- a) impossibilità a tollerare almeno 2 statine di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) ed una seconda statina ad una qualsiasi dose;
- b) associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili oppure associazione con significative alterazioni dei biomarkers (CPK > 10 × ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari);
- c) risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione/riduzione della dose di statina;
- d) sintomatologia/innalzamento dei biomarkers non attribuibile ad altre cause, come ad esempio interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica.

## Ezetimibe

### Farmacodinamica

L'ezetimibe inibisce selettivamente la proteina di trasporto Niemann-pick C 1 like 1 (NPC1L1) a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue, riducendo l'assorbimento del colesterolo alimentare e biliare. La diminuzione del colesterolo epatico induce un aumento compensatorio dei recettori LDL, con riduzione delle LDL-C di circa 15-25%, potenziata in associazione alle statine.

### Farmacocinetica

Dopo un rapido assorbimento orale, viene ampiamente coniugato a livello intestinale ed epatico a ezetimibe-glucuronide (metabolita attivo), che presenta una marcata circolazione enteroepatica, che ne prolunga l'effetto farmacologico. L'emivita è di circa 22 ore. L'eliminazione è prevalentemente fecale.

### Reazioni avverse

Generalmente ben tollerato, può, tuttavia dare disturbi gastrointestinali lievi, rari aumenti delle transaminasi, soprattutto in associazione con le statine e, raramente, mialgia e affaticamento.

## Acido bempedoico

### Farmacodinamica

L'acido bempedoico è un inibitore dell'ATP-citrato liasi (ACL), enzima precursore nella sintesi dell'idrossi-metil-glutaril-Coenzima A (HMGCoA) e del colesterolo come prodotto finale. È un profarmaco attivato esclusivamente nel fegato dall'enzima ACSVL1, assente nel muscolo scheletrico, caratteristica che riduce il rischio di tossicità muscolare. Riduce le LDL-C di circa 15-20% in monoterapia e fino a 40% in associazione con ezetimibe.

### Farmacocinetica

Somministrato per via orale, presenta un buon assorbimento ed un elevato legame alle proteine plasmatiche. Viene metabolizzato a livello epatico, ma non dal citocromo P450. Ha un'emivita di  $\approx 20$  ore e viene eliminato prevalentemente a livello renale come metaboliti inattivi.

### Reazioni avverse

Può in alcuni casi dare modesto incremento dei livelli di acido urico (aumento medio di acido urico rispetto al basale pari a 0.8 mg/dl) e dell'incidenza di gotta, che ha riguardato peraltro, i pazienti con un'anamnesi positiva di gotta o già predisposti alla stessa e/o con livelli al basale di acido urico superiori al limite superiore della norma (ULN). È possibile anche un aumento lieve delle transaminasi, disturbi gastrointestinali e, raramente, tendinopatie.

## Scheda di prescrizione

### SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI NILEMDO E NUSTENDI NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

<b>Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione</b>	
Medico prescrittore _____	Tel _____
specialista in: _____	U.O. _____ Az. Sanitaria _____
Paziente (nome e cognome) _____	Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Data di Nascita _____	Residenza _____
Codice Fiscale _____	

#### Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

##### A DIAGNOSI

- Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote
- Ipercolesterolemia primaria non familiare
- Dislipidemia mista

**B CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)**

- Medio  Moderato  Alto  Molto alto

**D DISTANZA DAL TARGET TERAPEUTICO NON SUPERIORE AL 20% nonostante il trattamento di 1° e 2° livello (per i target raccomandati rispetto ai livelli di rischio fare riferimento alla Nota 13)**

Es.	per target LDL < 130 mg/dl	----	(valore LDL non superiore a 162 mg/dl)
	per target LDL < 115 mg/dl	----	(valore LDL non superiore a 145 mg/dl)
	Per target LDL < 100 mg/dl	----	(valore LDL non superiore a 125 mg/dl)
	Per target LDL < 70 mg/dl	----	(valore LDL non superiore a 88 mg/dl)

##### E TERAPIA IN ATTO

- Statine alla massima dose tollerata  oppure Intolleranza alle statine   
Ezetimibe  oppure Intolleranza all'ezetimibe   
(in questo caso escludere NUSTENDI)

##### Proposta terapeutica

- NILEMDO 180 mg/die  NUSTENDI 180/10 mg/die

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data prevista per il Follow up: \_\_\_\_\_ (è opportuno eseguire il primo follow-up entro i primi 3 mesi di terapia)



## **Inibitori di PCSK9**

Sono rappresentati da due anticorpi monoclonali, alirocumab ed evolocumab e da un siRNA, inclisiran.

### **alirocumab ed evolocumab**

#### **Farmacodinamica**

Gli inibitori della Proteina Convertasi Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9), alirocumab ed evolocumab, sono anticorpi monoclonali che legano la PCSK9 circolante, impedendo la degradazione lisosomiale dei recettori LDL. Il risultato è un marcato aumento dei recettori LDL epatici e una riduzione delle LDL-C fino a 50-60%, indipendente e additiva rispetto a statine ed ezetimibe.

#### **Farmacocinetica**

Vengono somministrati per via sottocutanea. Il loro assorbimento è lento e la biodisponibilità di circa 70-85%. L'emivita, invece, è lunga, circa 11-20 giorni, consentendo somministrazione ogni 2-4 settimane.

#### **Reazioni avverse**

Si possono registrare reazioni nel sito di iniezione, sintomi simil-influenzali e rari eventi allergici. Il loro profilo di sicurezza muscolare ed epatica è favorevole.

## **Inclisiran**

#### **Farmacodinamica**

Inclisiran è uno small interfering RNA (siRNA) a doppio filamento, coniugato con tre molecole di N-acetilgalattosammina (GalNAc) che vengono riconosciute specificamente dai recettori per le asialoglicoproteine (ASGPR), espressi quasi esclusivamente nel fegato. Questo favorisce la distribuzione del farmaco negli epatociti con elevata selettività e determina il silenziamento di PCSK9 nel fegato bloccando la sintesi della proteina. Quindi, a differenza degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, inclisiran agisce a livello della produzione epatica di PCSK9, non sulla proteina circolante. Le conseguenze sono un aumento dell'espressione di recettori LDL disponibili, un incremento della clearance delle LDL circolanti e una riduzione persistente delle LDL-C di circa 45-55%.

#### **Farmacocinetica**

La somministrazione avviene per via sottocutanea. La sua distribuzione è prevalentemente epatica, con minima esposizione sistemica. Ha un'emivita plasmatica breve, ma un effetto farmacodinamico prolungato. Lo schema posologico prevede una dose iniziale seguita da una seconda dose a 3 mesi e poi ogni 6 mesi.

## Reazioni avverse

Sono state segnalate reazioni locali nel sito di iniezione, lievi o moderate e transitorie e rari sintomi simil-influenzali. Non si sono avuti, invece, aumenti significativi di tossicità muscolare, alterazioni epatiche ed eventi sistemici.

## Scheda di prescrizione

<b>SCHEDA DI PRESCRIZIONE DEGLI INIBITORI DELLA PCSK9</b>	
<b>INDICAZIONI AUTORIZZATE</b>	
Ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) e dislipidemia mista	In aggiunta alla dieta: a) in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure b) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato
Ipercolesterolemia familiare omozigote	in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote
Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata	negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (infarto del miocardio, ictus o arteriopatia periferica) per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di LDL-C, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio: a) in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure b) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato

<p>INDICAZIONI AUTORIZZATE E RIMBORSATE SSN:</p>	<p>a) pazienti di età <math>\leq 80</math> aa con ipercolesterolemia familiare omozigote</p> <p>b) in prevenzione primaria in pazienti di età <math>\leq 80</math> aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C <math>\geq 130</math> mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine</p> <p>c) in prevenzione secondaria in pazienti di età <math>\leq 80</math> aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di LDL-C in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine</p>
--	--



## Fibrati

### Farmacodinamica

I fibrati (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil) sono agonisti del recettore nucleare PPAR- $\alpha$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$ ), espresso prevalentemente nel fegato e nel tessuto adiposo. L'attivazione di PPAR- $\alpha$  determina una riduzione dei trigliceridi (30-50%), un aumento delle HDL-C (5-15%) e una modesta e variabile riduzione delle LDL-C.

### Farmacocinetica

Somministrati per via orale, presentano un buon assorbimento intestinale, migliore se assunti con il pasto ed un elevato legame alle proteine plasmatiche. Vengono metabolizzati prevalentemente a livello epatico, il fenofibrato è un profarmaco convertito in acido fenofibrico, ed eliminati prevalentemente attraverso i reni, motivo per cui è necessario aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale. La loro emivita varia di  $\approx 20$  ore per il fenofibrato e di solo  $\approx 1,5$  ore per il gemfibrozil, che pertanto necessita di due somministrazioni/die.

### Reazioni avverse

Disturbi gastrointestinali, come dispepsia e dolore addominale, aumento delle transaminasi, miosite e miopatia, soprattutto in associazione con statine e particolarmente elevato con gemfibrozil ed infine, aumento della creatinina sierica, generalmente reversibile.

## Icosapent etile

### Farmacodinamica

L'icosapent etile è un estere etilico dell'acido eicosapentaenoico (EPA), un acido grasso polinsaturo omega-3 purificato. Il meccanismo d'azione prevede la riduzione della sintesi epatica di trigliceridi, l'aumento della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi, la riduzione dell'assemblaggio e secrezione delle VLDL ed effetti antinfiammatori, antiossidanti e stabilizzanti di placca. Gli effetti sul profilo lipidico prevedono una riduzione dei trigliceridi (circa 20-30%), un effetto neutro o minimo sulle LDL-C, e nessun aumento delle LDL.

### Farmacocinetica

La somministrazione è orale. L'assorbimento intestinale aumenta se assunto con i pasti. Viene idrolizzato a EPA attivo a livello intestinale e plasmatico e metabolizzato attraverso i normali pathway degli acidi grassi ( $\beta$ -ossidazione). Poiché il suo metabolismo non coinvolge il citocromo P450, ha un basso rischio di interazioni farmacologiche.



## Reazioni avverse

Disturbi gastrointestinali lievi, nausea e diarrea, aumento del rischio di fibrillazione atriale/flutter, soprattutto nei pazienti predisposti e lieve aumento del rischio di sanguinamento, rilevante solo in caso di terapia anticoagulante/antiaggregante.

## Acidi grassi polinsaturi omega-3 (n-3 PUFA)

### Farmacodinamica

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 (n-3 PUFA), in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), agiscono riducendo la sintesi epatica di trigliceridi, mediante inibizione di enzimi come il diacilglicerolo acetiltransferasi (DGAT) e l'acido fosfatidico fosfoidrolasi, con conseguente diminuzione della produzione di VLDL; aumentando la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi, che risultano quindi meno disponibili per la sintesi dei trigliceridi; incrementando l'attività lipolitica nel plasma che favorisce l'eliminazione dei trigliceridi e la conversione di lipoproteine ricche in trigliceridi a LDL.

Gli n-3-PUFA, inoltre, posseggono, effetti antinfiammatori, antiossidanti e stabilizzanti di placca in quanto riducono la sintesi di acido arachidonico e inibiscono gli enzimi ciclossigenasi (COX) e lipossigenasi, con conseguente riduzione della sintesi di eicosanoidi pro-infiammatori, in particolare di leucotrieni e trombassano.

Sono indicati per la riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si siano dimostrata inadeguata.

Gli n-3-PUFA possono essere impiegati in monoterapia nell'ipertrigliceridemia di tipo IV o in associazione a statine nell'ipertrigliceridemia di tipo IIb/III, quando il controllo dei trigliceridi è insufficiente.

Il dosaggio raccomandato è di 2-4 g /die.

L'European Medicine Agency (EMA) nel 2019 ha concluso che, sulla base delle evidenze disponibili, i medicinali a base di acidi grassi omega-3 contenenti un'associazione di un estere etilico di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) alla dose di 1 g al giorno non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto.

### Farmacocinetica

- Somministrazione orale.
- Assorbimento intestinale aumentato se assunto con i pasti.



- Idrolizzati a EPA e DHA che, riesterificati in trigliceridi nell'enterocita, vengono incorporati nei chilomicroni e immessi nel circolo linfatico e poi sistemico.
- EPA e DHA vengono captati dal fegato tramite i chilomicroni remnants e distribuiti nelle frazioni lipoproteiche (prevalentemente VLDL e HDL) e nelle membrane fosfolipidiche di eritrociti, piastrine, cellule endoteliali e miocardiche
- Metabolizzati prevalentemente per beta-ossidazione epatica mitocondriale e perossisomale.

### **Reazioni avverse**

- Disturbi gastrointestinali lievi (nausea, diarrea, dispepsia, eruttazioni, dal sapore di pesce reflusso gastroesofageo), spesso attenuabili assumendo il farmaco durante i pasti o utilizzando formulazioni gastroresistenti.
- Raramente disturbi epatici (aumento di ALT e AST), reazioni di ipersensibilità
- Non comunemente ipotensione, capogiri, cefalea, epistassi, iperglicemia, gotta e emorragia del tratto gastrointestinale inferiore.

### **Follow-up**

Bisogna considerare che il follow up del paziente dislipidemico rappresenta una fase cruciale del percorso assistenziale, poiché consente di verificare nel tempo l'efficacia della terapia, la stabilità del profilo lipidico e l'evoluzione del rischio cardiovascolare globale. Le linee guida ESC/EAS sottolineano come il monitoraggio non debba essere concepito come un controllo episodico, ma come un processo dinamico e strutturato, che accompagna il paziente lungo tutto il percorso terapeutico. La frequenza delle valutazioni dipende dalla fase del trattamento, dal profilo di rischio e dalla complessità della dislipidemia. Nella fase iniziale, quando viene avviata una terapia ipolipemizzante o quando questa viene modificata, è raccomandato un controllo relativamente ravvicinato. Le linee guida suggeriscono di rivalutare il paziente dopo 6-8 settimane, per verificare la risposta alla terapia, confermare la riduzione attesa dei lipidi plasmatici e valutare la tollerabilità del trattamento. Questa tempistica deriva dall'evidenza che la maggior parte dei farmaci ipolipemizzanti raggiunge il plateau di efficacia entro quattro settimane, rendendo possibile una valutazione precoce dell'andamento terapeutico e, se necessario, un rapido aggiustamento. Una volta stabilizzata la terapia e raggiunto un equilibrio clinico, il follow up può essere diradato. Nei pazienti con dislipidemia stabile e senza variazioni



significative del rischio cardiovascolare, un controllo semestrale o annuale è generalmente considerato adeguato. Questa cadenza permette di monitorare l'aderenza terapeutica, verificare la persistenza dell'effetto ipolipemizzante e identificare eventuali cambiamenti nello stile di vita o nella condizione clinica che possano influenzare il profilo lipidico. Nei pazienti con rischio cardiovascolare elevato o con dislipidemie particolarmente complesse, la frequenza dei controlli può essere maggiore, soprattutto quando coesistono condizioni come diabete, obesità viscerale o ipertrigliceridemia significativa, che richiedono una sorveglianza più attenta.

Il follow up non riguarda tuttavia esclusivamente il profilo lipidico. La valutazione periodica dell'aderenza terapeutica rappresenta un elemento centrale, poiché la scarsa persistenza al trattamento è una delle principali cause di mancato controllo delle dislipidemie. Le linee guida raccomandano di affrontare sistematicamente questo aspetto durante ogni visita, esplorando eventuali difficoltà, effetti collaterali o barriere percepite dal paziente. Parallelamente, il follow up offre l'opportunità di rivalutare il rischio cardiovascolare globale, considerando l'eventuale comparsa di nuovi fattori di rischio, modifiche dello stile di vita o variazioni cliniche che possano richiedere un aggiustamento della strategia terapeutica.

### **Valutazione rischio CV residuo: approfondimenti**

Un ulteriore elemento del follow up riguarda la valutazione del rischio CV residuo. Il concetto di rischio cardiovascolare residuo rappresenta la quota di rischio che permane nonostante il raggiungimento degli obiettivi terapeutici standard. Infatti, anche quando il paziente raggiunge i target di colesterolo LDL, mantiene un buon controllo pressorio e glicemico e adotta stili di vita adeguati, permane un certo livello di rischio per eventi cardiovascolari maggiori. Questa evidenza ha spinto la comunità scientifica a esplorare nuovi biomarcatori, individuare meccanismi fisiopatologici aggiuntivi e definire strategie terapeutiche complementari, con l'obiettivo di affinare quanto più possibile la stratificazione del rischio e personalizzare gli interventi. Il rischio residuo può essere concettualmente suddiviso in quattro dimensioni principali: lipidica, infiammatoria, metabolica e trombotica.

La componente lipidica riguarda soprattutto la presenza di lipoproteine aterogene non adeguatamente controllate, come la lipoproteina(a) e le lipoproteine ricche in trigliceridi. La lipoproteina(a) [Lp(a)], in particolare, è oggi riconosciuta come un determinante genetico indipendente del rischio cardiovascolare, poco modificabile dalle terapie ipolipemizzanti convenzionali e spesso elevato anche in pazienti con colesterolo LDL a target. Parallelamente, l'apolipoproteina B (ApoB) rappresenta un indicatore diretto del numero totale di lipoproteine aterogene circolanti e, in diversi studi, si è dimostrata più predittiva del rischio rispetto al solo LDL colesterolo. La **Lp(a)** è oggi riconosciuta come uno dei principali determinanti del rischio aterosclerotico non intercettato dal profilo lipidico tradizionale. La sua concentrazione è

quasi interamente geneticamente determinata e rimane stabile nel corso della vita, rendendola un biomcatore ideale per la stratificazione del rischio. Valori elevati di Lp(a) contribuiscono al rischio cardiovascolare attraverso molteplici meccanismi: aumento del carico di colesterolo trasportato da particelle altamente aterogene, interferenza con la fibrinolisi per competizione con il plasminogeno, promozione dell'infiammazione vascolare e facilitazione della calcificazione valvolare aortica. Numerosi studi hanno dimostrato che Lp(a) è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari, anche in pazienti con LDL colesterolo a target. Le linee guida ESC/EAS raccomandano la misurazione di Lp(a) almeno una volta nella vita in tutti gli adulti, con particolare attenzione ai soggetti con storia familiare di eventi cardiovascolari precoci, ipercolesterolemia non spiegata, rischio intermedio o presenza di aterosclerosi subclinica. La ripetizione del test è generalmente non necessaria, salvo in contesti specifici come l'avvio di terapie mirate alla riduzione di Lp(a) o la conferma di valori borderline. L'identificazione di livelli elevati, superiori a 50 mg/dl, può influenzare la strategia terapeutica, orientando verso target LDL C più stringenti o verso l'impiego di terapie ipolipemizzanti più potenti, come gli inibitori di PCSK9. Per quanto riguarda il trattamento, diversi studi hanno mostrato un aumento dei livelli di Lp(a) in relazione al trattamento con statine, anche se sembra limitato a pazienti con fenotipo caratterizzato da un basso peso molecolare dell'apo(a). Alcuni autori hanno utilizzato la niacina, ma i risultati di due studi clinici (AIM-HIGH e HPS2-THRIVE), hanno dimostrato che riduce i livelli di Lp(a) ma non migliora i risultati dell'ASCVD. Gli inibitori della PCSK9 possono essere utili, però riescono ad abbassare i livelli di Lp(a) di circa il 20-25% rispetto al basale con risultati poco significativi sugli eventi coronarici avversi. Attualmente sono in corso trial clinici per ridurre direttamente la produzione epatica di Lp(a). Tra i più interessanti, ricordiamo il Pelacarsen (TQJ230), oligonucleotide antisense in fase 3, l'Olpasiran (AMG890), piccolo RNA interferente che ha determinato una riduzione dei livelli di Lp(a) tra il 71% e il 96% a 43 giorni di distanza dall'inizio della terapia, e dell'80% e del 94% al 113 giorno, però meno efficace negli individui con livelli di Lp(a) superiori a 83 mg/dl, e l'AKCEA-APO(a)-LRx, oligonucleotide antisense che ha dimostrato una riduzione fino all'80% della Lp(a) senza effetti collaterali significativi. L'afèresi è attualmente l'unico trattamento definito capace di portare ad una importante riduzione della Lp(a), circa 60-70% per ogni sessione terapeutica. Considerando che, in genere, da 4 a 6-L di plasma vengono scambiati in circa 2-4 ore in sessioni settimanali o bisettimanali e che si registra di solito un decremento acuto del 70-75%, le sessioni regolari di afèresi possono portare ad una significativa riduzione dell'efficacia media di rimozione della Lp(a), 25% - 40%. Queste procedure, pur avendo effetti collaterali minimi, sono cost e time consuming e sono attualmente riservate ai pazienti con alti livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare grave. L'apolipoproteina B (**ApoB**), al contrario, varia nel tempo in relazione allo stile di vita e alle terapie. La sua misurazione è particolarmente utile nei pazienti con dislipidemie complesse, ipertrigliceridemia, diabete, obesità viscerale o sindrome metabolica, nonché nei casi in cui vi sia discordanza tra LDL-colesterolo e non-HDL-colesterolo. Nei pazienti

ad alto o molto alto rischio, ApoB può guidare l'intensificazione terapeutica. La frequenza consigliata è annuale, o in concomitanza con modifiche terapeutiche significative. E' in fase di studio un ASO 2-O-metossi-etil-modificato, mipomersen, indirizzato all' mRNA di apoB ed in grado di diminuirne la sintesi tramite inibizione della traduzione del mRNA. Riduce i valori di LDL-C e Lp(a) tra il 21 e il 50%, ma il profilo di effetti collaterali è tale che il suo uso è limitato a soggetti con FH omozigote, e non è appropriato per l'abbassamento di routine di Lp(a). I **trigliceridi** rappresentano un elemento centrale nella valutazione delle dislipidemie, soprattutto nel contesto del rischio residuo. Le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL), in particolare VLDL e remnant particles, sono oggi riconosciute come importanti promotori dell'aterosclerosi. A differenza dei chilomicroni "interi", le particelle remnant sono in grado di penetrare la parete arteriosa e depositare colesterolo, contribuendo alla formazione della placca. Il colesterolo remnant (chiamato anche colesterolo delle lipoproteine ricche in trigliceridi, TRL-C) è definito come la quota di colesterolo contenuta nelle lipoproteine ricche in trigliceridi dopo il loro metabolismo parziale. È altamente aterogeno e spesso elevato nei pazienti con diabete, obesità viscerale, sindrome metabolica e NAFLD. Può essere stimato (con la formula: Remnant-C = colesterolo totale - HDL-C - LDL-C) oppure misurato direttamente con metodiche avanzate. Le linee guida raccomandano la misurazione dei trigliceridi almeno una volta all'anno, con maggiore frequenza nei pazienti con valori persistentemente elevati o in terapia specifica. La riduzione del colesterolo remnant può contribuire significativamente alla diminuzione del rischio residuo. Il trattamento dei trigliceridi si basa sull'uso di PUFA-N3, fibrati ed icosapent etile. I **PUFA-N3** agiscono sul profilo lipidico riducendo le VLDL e i trigliceridi plasmatici in quantità dose-dipendente, anche del 40%, tuttavia, una recente metanalisi ha mostrato che il loro uso non è significativamente associato a riduzioni di mortalità per qualsiasi causa, infarto miocardico, o ictus. Difatti, l'AIFA ne autorizza l'uso solamente nelle dislipidemie familiari e nei pazienti con insufficienza renale cronica, moderata e grave, e trigliceridi uguali o superiori a 500 mg/dl. I **fibrati**, bezafibrato, fenofibrato e gemfibrozil, sono in grado, oltre che di ridurre i livelli di trigliceridi, anche di aumentare quelli di HDL-C. L'AIFA ne autorizza l'uso nelle dislipidemie familiari e nei pazienti in trattamento con statine con HDL basse, <40 mg/dl nei M e <50 mg/dl nelle F, e/o trigliceridi elevati, >200mg/dL, consigliando il fenofibrato come farmaco di prima scelta per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil, invece, è associata ad un aumentato rischio di miopatia. Il fenofibrato, inoltre, è il più efficace nella riduzione delle complicanze microvascolari del diabete mellito, quali retinopatia e nefropatia: mentre il bezafibrato è più efficace nella riduzione dell'insulinoresistenza, della glicemia e dell'emoglobina glicata, riducendo l'incidenza del DMT2 se confrontato con placebo o con gli altri fibrati, con effetto contrastante sull'azione potenzialmente pro-diabetica delle statine. Questi farmaci sono in grado di ridurre di molto il rischio dei maggiori eventi CV e degli eventi coronarici, anche se non hanno beneficio sulla riduzione dell'incidenza di ictus o della

mortalità per tutte le cause, della mortalità CV o della morte improvvisa. L'**icosapent etile**, è stato approvato dall'AIFA per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti adulti in trattamento con statine ad elevato rischio cardiovascolare e con trigliceridi elevati, cioè  $\geq 150$  mg/dL, e che presentano una malattia cardiovascolare accertata e/o il diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Viene rimborsato nel trattamento di pazienti di età 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata e BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, in trattamento con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, che abbiano raggiunto i livelli target di colesterolo LDL,  $<70$  mg/dL, e presentino ipertrigliceridemia residua, TG  $\geq 200$  mg/dL non spiegabile da altre cause e confermata in almeno 3 determinazioni nonostante buona aderenza dietetica. Il **colesterolo non HDL**, calcolato sottraendo il **colesterolo HDL**, i cui valori di allarme sono  $< 40$  mg/dl nei maschi e  $< 45-50$  mg/dl nelle femmine, dal colesterolo totale, rappresenta un indicatore semplice, economico e altamente predittivo del rischio aterosclerotico. Esso riflette l'intera massa di colesterolo trasportata da tutte le lipoproteine aterogene contenenti ApoB, incluse LDL, VLDL, IDL, remnant particles e Lp(a). Per questo motivo, il non HDL C è considerato un parametro più completo rispetto al solo LDL C, soprattutto nei pazienti con trigliceridi elevati. Le linee guida ESC/EAS e ACC/AHA riconoscono il colesterolo non HDL come un target terapeutico alternativo o complementare all'LDL C, in particolare nei pazienti con dislipidemie miste, diabete, obesità viscerale o sindrome metabolica. Il target terapeutico del colesterolo non HDL è generalmente fissato a 30 mg/dL sopra il target LDL C per ciascuna categoria di rischio. La sua misurazione dovrebbe essere effettuata con la stessa frequenza del profilo lipidico standard, tipicamente ogni 12 mesi, o più frequentemente in caso di modifiche terapeutiche o valori fuori target.

La **componente infiammatoria** del rischio residuo è stata ampiamente documentata negli ultimi anni, grazie soprattutto agli studi che hanno evidenziato come l'infiammazione sistemica di basso grado contribuisca alla progressione dell'aterosclerosi e alla destabilizzazione della placca. L'hs CRP (proteina C reattiva ultrasensibile), pur non essendo un marcatore specifico, rappresenta un indicatore clinico utile per identificare pazienti con rischio infiammatorio persistente. Valori superiori a 2 mg/L, anche in presenza di un profilo lipidico ottimale, sono associati a un incremento significativo del rischio di eventi cardiovascolari. La sua determinazione trova indicazione nei pazienti con rischio cardiovascolare intermedio, quando la decisione terapeutica non è chiara, o nei soggetti che, pur avendo raggiunto i target lipidici, presentano un sospetto rischio infiammatorio residuo. Poiché l'hs CRP è un marcatore sensibile ma non specifico, la sua misurazione deve essere interpretata nel contesto clinico e ripetuta solo in caso di valori elevati.

Il rischio residuo metabolico riguarda invece la presenza di insulino resistenza, disfunzione adiposa e alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico che non sempre emergono dai parametri tradizionali. Indici come HOMA IR, l'insulinemia a digiuno



o il rapporto trigliceridi/HDL possono contribuire a identificare pazienti con un profilo cardiometabolico sfavorevole. In questo contesto, l'obesità viscerale e la steatosi epatica rappresentano ulteriori elementi di rischio che richiedono un approccio integrato. La componente trombotica del rischio residuo riguarda l'attivazione piastrinica e la coagulazione, che possono rimanere elevate nonostante la terapia antiaggregante o anticoagulante standard. Marcatori come il fibrinogeno, il D dimero e la P selectina sono oggetto di crescente interesse, sebbene il loro impiego routinario non sia ancora consolidato nelle linee guida. Parallelamente ai biomarcatori, l'imaging cardiovascolare sta assumendo un ruolo sempre più importante nella ridefinizione del rischio. Il Coronary Artery Calcium Score (CAC) consente di quantificare il carico aterosclerotico coronarico e di ricalibrare il rischio in modo più accurato rispetto ai punteggi clinici tradizionali, soprattutto nei pazienti a rischio intermedio. Poiché il CAC non varia rapidamente nel tempo, la sua ripetizione non è routinaria e può essere considerata ogni cinque anni nei pazienti in cui la progressione del rischio potrebbe modificare la strategia terapeutica. L'impiego dei biomarcatori avanzati non è pensato come uno screening universale, ma come uno strumento selettivo da applicare nei pazienti in cui la stratificazione tradizionale non è sufficiente o non spiega pienamente il profilo di rischio. Le linee guida europee e americane convergono su un approccio mirato, che prevede la misurazione di specifici parametri in contesti clinici ben definiti e con una frequenza calibrata sulla stabilità del biomarcatore e sul suo valore prognostico. Le linee guida più recenti incoraggiano inoltre un approccio integrato, che combini biomarcatori, imaging e valutazione clinica per identificare precocemente i pazienti ad alto rischio e guidare interventi terapeutici mirati.

## **Bibliografia**

2012; 11:125. 10 Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-84.

Al-Muzafar HM, Amin KA. Efficacy of functional foods mixture in improving hypercholesterolemia, inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers-induced by high cholesterol diet. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):194.

Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(22):2545-2558

Arnett DK, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2019;140(11): e596-e646.

Budoff MJ. CAC score in risk prediction. *JACC Imaging.* 2022.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016.

Dislipidemia e malattia renale cronica. Antonietta Gigante, Paolo Nardozi, Giulia Gammaitoni et al. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2024; 15 (2): 24-36.

Enkhmaa B, Surampudi P, Anuurad E, et al. 2018. Lifestyle changes: Effect of diet, exercise, functional food, and obesity treatment on lipids and lipoproteins. *Endotext.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/b...> Accessed on: 08 November 2019.

European Society of Cardiology. ESC CVD Risk Calculation App. <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>;

Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. B.G. Nordestgaard, A. Langsted, S. Mora et al. *European Heart Journal,* Mar 2016, 37, 1944-1958. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/04/22/eurheartj.ehw152>.

Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *Lancet.*

Ference BA. ApoB as the primary driver of atherosclerosis. *Lancet.* 2023.

Focused update 2025 delle linee guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie. *G Ital Cardiol* 2025;26(11 Suppl 1): e1-e20;

Grundy SM. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Circulation. 2019.

<https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000386.htm>.

<https://www.aifa.gov.it/nota-13>;

<https://www.cuore.iss.it/valutazione/calc-rischio>.

<https://www.msmanuals.com/it/professionale/multimedia/table/statine-per-la-prevenzione-della-malattia-cardiovascolare-aterosclerotica>

Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk: A Complex Interplay. Michael J. Wilkinson and Michael D. Shapiro. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Volume 44, Number 12. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.319983>.

Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. Alia Arif Hussain, Christopher Hübel, Mathias Hindborg et al. Published in final edited form as: Int J Eat Disord. 2019 Mar 28;52(6):611–629. doi: 10.1002/eat.23051.

International Lipid Expert Panel - Position paper, Banach 2015.

Italian translation of “quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFML. Doi: 10.19186/BC\_2020.078

Libby P. Inflammation in atherosclerosis: new therapeutic targets. Nat Rev Cardiol. 2023.

Lipid profile and cardiovascular risk in anorexia nervosa; the effect of nutritional treatment B. Jáuregui-Garrido, P. Bolaños-Ríos, M. J. Santiago-Fernández and I. Jáuregui-Lobera. Nutr Hosp. 2012;27(3):908-913 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318.

Lower your cholesterol. Healthy body. Available at: <https://www.nhs.uk/live-well/h...> Accessed on: 11 Nov 2019.

Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. Lynnda J N van Tienhoven-Wind, Robin P F Dullaart. Nutrients. 2015 Feb 16;7(2):1352-77. doi: 10.3390/nu7021352.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41:111-88.;

Mannu GS, Zaman MJ, Gupta A, et al. Evidence of lifestyle modification in the management of hypercholesterolemia. Curr Cardiol Rev. 2013;9(1):2–14.

Metabolismo dei lipidi ed inquadramento nosografico delle DISLIPIDEMIE. Pasquale Perrone Filardi, Ciro Indolfi et al. 2021\_SIC\_Volume\_Dislipidemie.

Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of intensive lipid lowering on coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*.

Nicholls SJ. Residual risk in statin-treated patients. *Eur Heart J*. 2021.

Obesity and Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. Published in final edited form as: *Circulation*. 2021 Apr 22;143(21):e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.

Pirillo A, Catapano AL. Statins and PCSK9 inhibitors: synergistic lipid-lowering effects and clinical implications. *Curr Opin Lipidol*.

Reaven G. Insulin resistance and cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2021.

Ridker PM. Inflammation and residual risk: hs CRP revisited. *NEJM*. 2022.

Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2012; 308:1024-33.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*.

SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42:2439-54.;

Severe hypercholesterolemia mediated by lipoprotein X in a patient with cholestasis. *Annals of Hepatology*. DOI: 10.5604/16652681.1171785.

Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:125. 10 Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-84.

Tsimikas S. Lp(a) as a cardiovascular risk factor: new insights. *JACC*. 2023.

Virani SS. Triglycerides and remnant cholesterol in ASCVD risk. *Circulation*. 2022.

Visseren FLJ, Mach F, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.

Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29:5-115. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.

When LDL Cholesterol Is Not LDL Cholesterol: LpX, A Clinical Lesson. Lisa P.M. Huygen MD, Jan Westerink MD, Gerben C. Mol MD et al. *JACC: Case Reports*. Volume 4, Issue 11, 1 June 2022, Pages 690-693. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2022.03.009>.

Yusuf S, et al. Modifiable Risk Factors, Cardiovascular Disease, and Mortality in 155,722 Individuals from 21 Countries (PURE). *Lancet*. 2020;395(10226):795-808.