

La prevenzione primaria e secondaria della dislipidemia

In alcuni casi malattie come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito di tipo 2 e la dislipidemia si possono prevenire con una dieta appropriata ed esercizio fisico. Se la prevenzione non è più possibile e la malattia si è già instaurata, le misure non farmacologiche hanno un ruolo chiave nel determinarne un buon controllo. Ridurre la prevalenza o migliorare il controllo di questi fattori di rischio significa, indirettamente, ridurre l'aterosclerosi e il rischio che questa si complichino, e quindi che insorgano infarto miocardico, ictus e arteriopatia arti inferiori sintomatica. Basandoci sulle ultime Linee Guida pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia richiamiamo alcuni semplici precetti che dovrebbero essere universalmente diffusi, conosciuti e seguiti.

Dieta, esercizio fisico e nutraceutici nella prevenzione primaria

L'attività fisica agisce direttamente su alcuni fattori di rischio cardiovascolari riducendone l'effetto sull'organismo.

Uno sforzo fisico moderato fra 2 e 5 ore a settimana è consigliato a tutte le età, ed è dimostrato che riduca la mortalità per tutte le cause, e in particolare la mortalità e la morbilità cardiovascolare. Esempi di attività fisica di intensità moderata sono: camminare alla velocità di 5 o 6 km/h, andare in bicicletta a 15 km/h, giocare a golf o a tennis, fare ballo da sala, eseguire esercizi in acqua (acquagym). Anche introdurre l'esercizio fisico nella quotidianità (dedicarsi alla pittura o alle faccende domestiche, fare giardinaggio, percorrere distanze a piedi anziché con altri mezzi, salire le scale invece di prendere l'ascensore) concorre a raggiungere tra le 2 e le 5 ore d'esercizio a settimana.

Altrettanto importante è monitorare l'intensità della propria attività fisica: durante uno sforzo moderato la frequenza cardiaca dev'essere tra il 50 ed il 70% della frequenza massima teorica (calcolata come $220 - \text{età}$) e il soggetto dev'essere in grado di sostenere una conversazione senza affaticarsi col respiro.

Se si predilige un esercizio di intensità superiore - come jogging, ciclismo a velocità >15 km/h o nuoto - l'effetto benefico sulla salute si raggiunge con tempi di lavoro settimanale dimezzati.

Nella prevenzione un altro cardine fondamentale è l'alimentazione. La Società Europea di Cardiologia con le ultime Linee Guida conferma come la dieta mediterranea sia l'unico regime alimentare ad avere un effetto di riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare supportato dai dati.

Nel preparare i pasti è bene tenere presente una serie di indicazioni facili da applicare e che garantiscono ottimi risultati:



*Massimiliano Monticelli
Cardiologia 4
Diagnostica
e Riabilitativa
Dipartimento
Cardioracovascolare
Ospedale Niguarda*



*Alessandro Maloberti
Cardiologia 4
Diagnostica
e Riabilitativa
Dipartimento
Cardioracovascolare
Ospedale Niguarda*



*Cristina Giannattasio
Responsabile
Cardio Center
Direttore Cardiologia 4
Diagnostica
e Riabilitativa
Dipartimento
Cardioracovascolare
Ospedale Niguarda*

- le Società di Medicina Preventiva consigliano di adottare un modello di alimentazione più basato sui vegetali e meno sugli animali;
- la carne rossa deve essere ridotta a un massimo di 500 g a settimana;
- il pesce è raccomandato almeno 1 volta a settimana, in particolare pesce grasso;
- gli acidi grassi dovrebbero rappresentare meno del 10% delle Kcal quotidiane totali; gli acidi grassi insaturi dovrebbero essere ridotti al minimo possibile;
- l'assunzione giornaliera di sale non deve superare i 5 g;
- quotidianamente bisognerebbe assumere 30 g di noci, 30 g di fibra, 200 g di frutta e 200 g di verdura;
- il consumo di alcol dovrebbe essere limitato a un massimo di 100 g per settimana.

Se dieta e alimentazione non bastano, potrebbero essere utili i cosiddetti nutraceutici (dall'unione delle parole "nutrienti" e "farmaceutica"): la nutraceutica utilizza molecole di origine naturale che hanno dimostrato un'efficacia quasi farmacologica su determinati parametri. Secondo la definizione ufficiale, i nutraceutici sono alimenti o loro componenti che hanno la prerogativa di esercitare effetti benefici sulla salute.

L'uso improprio del termine nutraceutico per indicare integratori dietetici, alimenti funzionali, prebiotici, probiotici e prodotti botanici genera confusione: è bene fare chiarezza tra i cittadini anche perché i nutraceutici sono commercializzati liberamente. I nutraceutici possono applicarsi al controllo dei fattori di rischio nelle situazioni di ipertensione arteriosa borderline, di alterata glicemia a digiuno (stato che spesso precede il diabete vero e proprio) e nelle forme di dislipidemia lieve. A quest'ultimo proposito le classi di nutrienti più utilizzate sono rappresentate dalla berberina, dalla monocolina K (prodotto di fermentazione del riso rosso) e dagli steroli. Questi ultimi agiscono sull'assorbimento intestinale; la berberina agisce sia sull'assorbimento che sul ricircolo epatico del colesterolo. Il nutraceutico che però ha determinato la maggior riduzione dei valori di colesterolo LDL è la monakolina, che agisce a livello della catena di sintesi del colesterolo inibendo l'enzima HMG-CoA-Reduttasi. È lo stesso enzima che viene inibito anche dalle più classiche statine: una volta isolato il principio attivo derivato dal riso rosso fermentato, esso è risultato chimicamente indistinguibile dalla lovastatina. La monakolina è dunque una vera e propria statina di origine naturale che ha dimostrato una riduzione del 20-25% dei livelli di colesterolo LDL al dosaggio di 10 mg. Se ne trovano anche formulazioni con dosaggi più bassi (5 e 3 mg), magari associate ad altri principi attivi (ad esempio, la berberina), in modo da mantenerne l'efficacia sulla riduzione dei valori di colesterolo LDL.

Come detto, è ragionevole indicare l'utilizzo di nutraceutici in soggetti con iperlipemia di grado lieve (entro i 140 mg/dL di colesterolo LDL) in assenza di altre comorbilità che condizionano il

rischio cardiovascolare. Quando si è già presentato un evento cardiovascolare la nutraceutica non trova applicazione, perché è necessario sia raggiungere target nettamente più bassi, sia utilizzare farmaci più efficaci nello stabilizzare le placche aterosclerotiche.

La terapia ipolipemizzante in prevenzione secondaria

Durante la fase acuta di un evento cardiovascolare le maggiori attenzioni mediche sono dirette alla cura del paziente; nelle fasi successive l'attenzione dovrebbe essere in gran parte focalizzata a prevenire un secondo evento.

Il controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili (tra cui ipertensione arteriosa, tabagismo, diabete mellito e dislipidemia) rappresenta la strategia fondamentale di prevenzione; tra i vari fattori di rischio, il controllo della dislipidemia è sempre stato uno dei campi di maggior interesse.

Nel 1815 il chimico francese Michel Eugène Chevreul isolò il colesterolo all'interno di calcoli delle colecisti. Lo scienziato russo Nikolai Anitschkow ne verificò poi il potenziale effetto sui vasi, dimostrando che un'alimentazione ricca di colesterolo fosse in grado di determinare aterosclerosi coronarica e aortica nelle arterie del coniglio. A sua volta il noto studio Framingham, condotto nel Massachusetts dal 1948, riconobbe chiaramente l'ipercolesterolemia come uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare.

Nel 1984 e nel 1987 due successivi studi di intervento farmacologico dimostrarono che somministrare colestiramina, un chelante degli acidi biliari, e di gemfibrozil, un fibrato, riduceva i livelli di colesterolo LDL, con conseguente riduzione del rischio di infarto miocardico.

Seguì il primo grande studio sulle statine, cd. studio 4S, condotto in Scandinavia: l'utilizzo di simvastatina ridusse del 34% il rischio di eventi coronarici e del 30% la mortalità totale in soggetti con storia di infarto miocardico, dimostrando quindi l'importanza della prevenzione secondaria.

Per la popolazione con malattia cardiovascolare nota (pregresso infarto miocardico, ictus, arteriopatia periferica o coronaropatia documentata) - a rischio molto alto di eventi cardiovascolari - i valori target di colesterolo LDL da raggiungere sono particolarmente stringenti (< 55 mg/dl): un valore non raggiungibile solo con la dieta, ma che necessita sempre di una terapia farmacologia appropriata: circa il 70% del colesterolo presente all'interno del nostro organismo viene prodotto a livello epatico e ridurre la sua produzione è fondamentale.

I farmaci più affermati in questo ambito sono le statine che, tramite l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, bloccano una tappa limitante della sintesi del colesterolo. La mevastatina, derivato fungino scoperto dal biochimico giapponese Akira Endo nel



*Giacomo Ruzzenenti
Cardiologia 4
Diagnostica e Riabilitativa
Dipartimento
Cardiotoracovascolare
Ospedale Niguarda*



*Cristina Giannattasio
Responsabile
Cardio Center
Direttore Cardiologia 4
Diagnostica e Riabilitativa
Dipartimento
Cardiotoracovascolare
Ospedale Niguarda*



*Alessandro Maloberti
Cardiologia 4
Diagnostica e Riabilitativa
Dipartimento
Cardiotoracovascolare
Ospedale Niguarda*

1974, è il capostipite di questa classe di farmaci. Pur non essendo mai stata commercializzata, ha rappresentato la base per lo studio e lo sviluppo di altre molecole della stessa classe.

L'attuale disponibilità di numerose molecole con differente potenza d'azione e molteplici dosaggi permette di ottenere percentuali di riduzione dei livelli di colesterolo variabili da circa il 20% a circa il 55%, raggiungendo i valori target nella maggior parte dei pazienti.

Tuttavia esiste una notevole variabilità di risposta interindividuale alla terapia e alcuni pazienti hanno valori basali di colesterolo LDL particolarmente elevati per cui, in caso di mancato raggiungimento dei valori target, occorre considerare l'associazione con altri farmaci. Ezetimibe, ad esempio, blocca l'assorbimento intestinale di colesterolo, agendo su un meccanismo differente e complementare rispetto a quello delle statine; da ciò deriva il particolare beneficio derivante dall'associazione di questa molecola con una statina. Ezetimibe determina un'ulteriore riduzione di circa il 20% dei valori di colesterolo LDL.

Di più recente introduzione sono gli inibitori di PCSK9 (Alirocumab ed Evolocumab), molecole somministrate per via sottocutanea ogni 14 giorni. Tramite l'inibizione di PCSK9, molecola prodotta a livello epatico, aumentano l'internalizzazione nelle cellule epatiche di colesterolo LDL, i cui valori vengono ridotti di circa il 60%. L'utilizzo di questi farmaci è riservato ai pazienti in cui non si riesca a raggiungere il target di LDL con combinazione di statina ad alto dosaggio ed Ezetimibe, o ai pazienti con intolleranza alle statine.

Frutto della ricerca e del crescente interesse in questo ambito sono altre due molecole presto in arrivo sul mercato: acido bempedoico e inclisiran.

L'acido bempedoico agisce sulla stessa via metabolica di produzione epatica del colesterolo su cui agiscono le statine, riducendo i valori di LDL di circa il 20%. La molecola, assunta per via orale, verrà attivata e agirà selettivamente a livello epatico, rendendo quindi nullo il rischio di dolori muscolari (mialgie) o tossicità muscolare che è invece il principale problema che determina intolleranza alle statine.

Inclisiran è invece una breve sequenza di RNA che, tramite somministrazione sottocutanea ogni sei mesi, è in grado di inibire la sintesi di PCSK9, potenzialmente riducendo i valori di LDL di circa il 60%.

Nonostante questi presupposti, secondo un recente studio solo il 18% dei pazienti a rischio molto alto di eventi cardiovascolari raggiunge il valore target di LDL proposto dalle linee guida; ciò sottolinea ancor di più la necessità di una stretta collaborazione medico-paziente per ottimizzare il controllo di un importante fattore di rischio cardiovascolare nell'ottica di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari futuri.

Con il contributo non condizionante di

