

volume 14

ISSUE 1

2026 marzo



SOCIETÀ  
SCIENTIFICA  
DI MEDICINA  
INTERNA

**FADOI**

FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERISTI

# QUADERNI

## dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations  
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editors-in-Chief  
Francesco Dentali  
Fulvio Pomero

## Dislipidemie: la gestione internistica del paziente iperlipidemico

Guest Editors: Roberta Buso, Andrea Maresca, Emiliano Panizon, Sara Rotunno



### EDITORS-IN-CHIEF

**Francesco Dentali**, *Department of Internal Medicine, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese and Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italy*

**Fulvio Pomero**, *Internal Medicine and Department of Medical Area, Michele and Pietro Ferrero Hospital, Verduno, Italy*

### PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

### PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

### EDITORS-IN-CHIEF ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*  
Fulvio Pomero, *Verduno (CN), Italy*

### DEPUTY EDITOR

Maurizio Ongari, *Bologna, Italy*

### ASSOCIATE EDITORS

Tiziana Marcella Attardo, *Varese, Italy*  
Laurent Bertoletti, *Saint-Priest-en-Jarez, France*  
Benhood Bikdeli, *Boston, MA, USA*  
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*  
Antonio Brucato, *Milan, Italy*  
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*  
Roberta Buso, *Treviso, Italy*  
Mauro Campanini, *Novara, Italy*  
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*  
Emanuele Cereda, *Pavia, Italy*  
Stefano De Carli, *San Daniele del Friuli (UD), Italy*  
Francesco G. De Rosa, *Turin, Italy*  
Fabio Di Bello, *Wiley, New Jersey, USA*  
Andrea Fontanella, *Naples, Italy*  
Luca Fontanella, *Naples, Italy*  
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*  
Giulio Geraci, *Enna, Italy*  
Pasquale Gianluca Giuri, *Parma, Italy*  
Paola Gnerre, *Savona, Italy*  
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*  
Federico Lari, *Bologna, Italy*  
Ada Maffettone, *Vallo della Lucania (SA), Italy*  
Vittorio Maio, *Philadelphia, PA, USA*

Giuseppe Mancia, *Verano Brianza (MI), Italy*  
Dario Manfellotto, *Rome, Italy*  
Andrea Maria Maresca, *Varese; San Fermo della Battaglia (CO), Italy*  
Maurizio Marvisi, *Cremona, Italy*  
Fabio Mascella, *Rimini, Italy*  
Franco Mastroianni, *Acquaviva delle Fonti (BA), Italy*  
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*  
Antonino Mazzone, *Milan, Italy*  
Michele Meschi, *Modena, Italy*  
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*  
Laura Morbidoni, *Senigallia (AN), Italy*  
Nicola Mumoli, *Busto Arsizio (VA), Italy*  
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*  
Ombretta Para, *Firenze, Italy*  
Antonella Paradiso, *Latina, Italy*  
Alessandro Perrella, *Napoli, Italy*  
Paola Piccolo, *Rome, Italy*  
Filomena Pietrantonio, *Rome, Italy*  
Mario Pirisi, *Italy*  
Franco Radaelli, *Como, Italy*  
Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*  
Sara Rotunno, *Rome, Italy*  
Luca Zanlari, *Piacenza, Italy*

### EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Rome, Italy*  
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*  
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*  
Pierpaolo Di Micco, *Pozzuoli (NA), Italy*  
Luigi Gennari, *Siena, Italy*  
Luca Miele, *Rome, Italy*  
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*  
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*  
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*  
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*  
Massimo Siciliano, *Rome, Italy*  
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*  
Antonio Spanevello, *Grosseto, Italy*  
Flavio Tangianu, *Luino (VA), Italy*

### EDITORIAL COORDINATOR

Gaetano Cabibbo, *Modica (RG), Italy*



Società Scientifica FADOI - Organigramma

**PRESIDENTE NAZIONALE**

*Andrea Montagnani*

**PRESIDENTE ELETTO**

Paola Gnerre

**PAST PRESIDENT**

Francesco Dentali

**SEGRETARIO**

Claudia Tieri

**STAFF DI SEGRETERIA**

Maria Serena Fiore  
Sara Rotunno  
Lorenza Lenzi  
Elena Barbagelata  
Roberta Buso  
Ettore Marini

**TESORIERE**

Carlo Andrea Usai

**GIOVANI FADOI**

Denise Menghini

**RAPPORTI SOCI SENIOR**

Andrea Fontanella

**RAPPORTI CON LE REGIONI**

Stefano De Carli

**RAPPORTI CENTRO STUDI FADOI**

Alba Sciasciera

**COMUNICAZIONE ISTITUZIONI**

Dario Manfellotto  
Maria Serena Fiore (*Vice*)

**RELAZIONI INTERSOCIETARIE**

Davide Carrara

**RAPPORTI ANÍMO**

Tiziana Marcella Attardo  
Angela Falco (*Vice*)

**RAPPORTI EFIM**

Laura Morbidoni  
Ombretta Para (*Vice*)  
Roberta Buso (*Giovani*)

**ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E  
ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI**

Francesco Dentali (*Editor-in-Chief*)  
Fulvio Pomero (*Editor-in-Chief*)  
Maurizio Ongari (*Vicedirettore*)  
Gaetano Cabibbo (*Segretario*)

**PREVENZIONE**

Sara Rotunno

**AGGIORN@FADOI**

Giuliano Pinna  
Andrea Fontanella (*Responsabile editoriale*)

**MEDICINA33**

Andrea Fontanella

**IA - HTA**

Daniela Tirota

**MEDICINA DI GENERE**

Elena Barbagelata

**CHOOSING WISELY**

Roberta Re

**MALATTIE RARE**

Antonella Paradiso

**ONE HEALTH**

Maria Gabriella Coppola

**ECOGRAFIA INTERNISTICA**

Nicola Mumoli

**MACRO AREE**

Stefania Marengo (*Area Nord*)  
Nicola Tarquinio (*Area Centro*)  
Giuseppe Nicolett (*Area Sud*)  
Maria Milena Santocito (*Area Isole*)

**AFFARI LEGALI**

David Terracina

**PRESIDENTE ANÍMO**

Antonio Vitiello

**CONSULTA DEI PRESIDENTI**

Sandro Fontana  
Salvatore Di Rosa  
Ido Iori  
Antonino Mazzone  
Carlo Nozzoli  
Mauro Campanini  
Andrea Fontanella  
Dario Manfellotto  
Francesco Dentali

---

**PRESIDENTE FONDAZIONE**

---

*Francesco Dentali*

---

**COORDINATORE**

Giuseppe Lo Faro

---

**SEGRETARIO**

Ombretta Para

---

**DIPARTIMENTO DELLA RICERCA CLINICA FADOI**

Paola Piccolo (*Direttore*)  
Flavio Tangianu (*Condirettore*)  
Aldo Bonaventura (*Segretario*)

---

**DIPARTIMENTO FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO**

Franco Mastroianni (*Direttore*)  
Ada Maffettone (*Condirettore*)  
Vieri Vannucchi (*Vicedirettore*)

---

**CENTRO STUDI FADOI**

Stefano Alvergnà (*Direttore Scientifico*)  
Gloria De Giorgi (*Project Specialist*)  
Giuseppe Oteri (*Segreteria Tecnica*)  
Giuseppe Oteri (*ICT Manager*)  
Antonella Valerio (*Project Manager*)  
Elisa Zaggarri (*Project Manager*)

---

**SEGRETERIA NAZIONALE**

Irene Zaratti

---

**SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

Franco Berti  
Maria Gabriella Coppola (*Vice*)

---

**DATA PROTECTION OFFICER (DPO)**

Domenico Panuccio

---

**AMMINISTRATORE DI SISTEMA (ICT)**

Giuseppe Oteri

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## DISLIPIDEMIE: LA GESTIONE INTERNISTICA DEL PAZIENTE IPERLIPIDEMICO

*Guest Editors: Roberta Buso, Andrea Maresca, Emiliano Panizon, Sara Rotunno*

### RASSEGNE

---

<b>Introduzione</b> .....	1
S. Rotunno	
<b>Fisiopatologia del metabolismo lipidico</b> .....	3
E. Panizon	
<b>Classificazione delle dislipidemie</b> .....	6
S. Rotunno	
<b>Diagnostica di laboratorio e parametri clinici</b> .....	8
E. Panizon	
<b>Stratificazione del rischio cardiovascolare</b> .....	10
R. Buso	
<b>Terapie non farmacologiche</b> .....	15
R. Buso	
<b>Terapie farmacologiche: evidenze e nuovi scenari</b> .....	19
A. Maresca	
<b>Algoritmo terapeutico</b> .....	24
A. Maresca	
<b>Analisi delle linee guida internazionali</b> .....	26
A. Maresca	
<b>Aspetti clinici e percorsi assistenziali: il Progetto RESET nelle medicine Interne</b> .....	29
P. Gnerre, M. Ongari	
<b>Conclusioni</b> .....	36
S. Rotunno	



©Copyright: the Author(s), 2026  
Licensee PAGEPress, Italy

## Introduzione

Sara Rotunno

UOC Medicina Interna, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

Corrispondente: E-mail: sararotunno80@gmail.com

Le malattie cardiovascolari aterosclerotiche (ASCVD) rappresentano la principale causa di mortalità e disabilità a livello globale. Nonostante i progressi terapeutici, l'invecchiamento della popolazione e la crescente prevalenza di fattori di rischio metabolici (obesità, diabete di tipo 2, sedentarietà) mantengono elevato il *burden* cardiovascolare nei paesi occidentali.

In questo scenario, la dislipidemia riveste un ruolo causale centrale. Evidenze epidemiologiche e genetiche confermano una relazione diretta e dose-dipendente tra i livelli di colesterolo LDL (LDL-C) e il rischio di eventi cardiovascolari maggiori.<sup>1,2</sup> Il paradigma attuale è chiaro: una riduzione dei livelli di LDL-C che sia più precoce, più intensa e mantenuta nel tempo si traduce in un beneficio clinico superiore.<sup>3,4</sup>

Il presente manoscritto si propone di fornire una revisione aggiornata della gestione del paziente ad alto e molto alto rischio, analizzando i nuovi target delle linee guida *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS), l'ampliamento dell'armamentario terapeutico e il ruolo centrale dell'internista nella gestione della complessità clinica.<sup>5</sup>

## Epidemiologia e impatto sulla salute pubblica

La prevalenza delle dislipidemie è in costante aumento: si stima che l'ipercolesterolemia interessi circa il 24% della popolazione adulta mondiale e l'ipertrigliceridemia il 29%.<sup>6</sup> In alcune aree geografiche (Africa subsahariana e Medio Oriente), la prevalenza può superare il 50%.

L'impatto sulla salute pubblica è critico: la presenza di dislipidemia già in età giovanile predice un rischio aumentato di eventi in età adulta, rendendo le strategie di prevenzione una priorità sanitaria globale per ridurre il carico di mortalità legato a ictus e infarto del miocardio.<sup>1,7</sup>

## Stratificazione del rischio e target terapeutici

La gestione del paziente dislipidemico ruota attorno alla corretta valutazione del rischio cardiovascolare globale:<sup>5</sup>

- Pazienti a rischio "automatico": soggetti con ASCVD documentata, diabete con danno d'organo o insufficienza renale moderata-grave sono classificati *de facto* a rischio alto o molto alto.

- Soggetti apparentemente sani: la stratificazione si avvale degli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP (per gli over 70), che utilizzano il colesterolo non-HDL come parametro di riferimento.<sup>5</sup>

## Target lipidici (linee guida ESC)

I target sono diventati progressivamente più stringenti per i pazienti a rischio elevato:<sup>5,8</sup> i) rischio alto – LDL-C <70 mg/dL e riduzione del ≥50% rispetto al basale; ii) rischio molto alto – LDL-C <55 mg/dL e riduzione ≥50% rispetto al basale.

## Strategie terapeutiche e nuovi orientamenti

L'approccio moderno si sta spostando verso la terapia di combinazione precoce (*up-front*), simile alla gestione dell'ipertensione, per massimizzare l'efficacia e l'aderenza.<sup>9</sup>

## Terapia tradizionale

Le statine rimangono il cardine, spesso potenziate dall'associazione con ezetimibe (riduzione ulteriore del 20%).<sup>8</sup>

## Acido bempedoico

Inibitore dell'adenosintrifosfato citrato liasi, efficace nei pazienti intolleranti alle statine poiché non attivo a livello muscolare,<sup>10,11</sup> e come terapia di *add-on* a statina con o senza ezetimibe, nei pazienti non ancora a gol di LDL-C.

## Inibitori di PCSK9

Sia gli anticorpi monoclonali (*alirocumab*, *evolocumab*) che i siRNA (*inclisiran*) consentono riduzioni dell'LDL-C fino al 60% e favoriscono la stabilizzazione della placca.<sup>12,13</sup>

## Medicina personalizzata: etnia, genere e aderenza

La risposta terapeutica non è uniforme ed esige una personalizzazione del trattamento.

- Variabilità etnica: i pazienti di origine asiatica presentano una maggiore sensibilità alla rosuvastatina (esposizione plasmatica

doppia rispetto ai caucasici), richiedendo dosaggi iniziali inferiori (5 mg). Nei soggetti di origine africana, valori basali di creatina chinasi più elevati possono complicare l'interpretazione dei sintomi muscolari.

- Medicina di genere: le donne raggiungono i target con minore frequenza rispetto agli uomini, spesso a causa di una minore intensità prescrittiva o una maggiore incidenza di effetti avversi percepiti.<sup>5</sup> In post-menopausa, il profilo lipidico diventa marcatamente più aterogeno, richiedendo un monitoraggio proattivo.
- Effetto nocebo: molte sospensioni della terapia con statine sono legate alla percezione soggettiva di effetti avversi. Una comunicazione efficace è essenziale per distinguere la vera intolleranza (rara) dall'effetto nocebo.<sup>8</sup>

---

## Il ruolo dell'internista

L'internista rappresenta la figura chiave per il paziente complesso. La sua capacità di integrare la valutazione dei lipidici con il riconoscimento di marker prognostici subclinici (albuminuria, rigidità arteriosa, ipertrofia ventricolare) è fondamentale.

In conclusione, la gestione del rischio "alto, molto alto ed estremo" richiede un approccio integrato e multidisciplinare. L'ottimizzazione del trattamento, attraverso l'uso tempestivo delle terapie di combinazione e il supporto all'aderenza, è l'unico strumento efficace per ridurre significativamente il rischio cardiovascolare residuo e migliorare la prognosi a lungo termine.<sup>8,9</sup>

---

## Bibliografia

1. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society consensus panel. *Eur Heart J* 2020;41:2313-30.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins and cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society consensus panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
3. Penson PE, Pirro M, Benach M. LDL-C: lower is better for longer—even at low risk. *BMC Med* 2020;18:320.
4. Ference BA, et al. Reduction of LDL-C and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1141-56.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
6. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393-404.
7. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:e48-60.
8. Parhofer KG. Update lipidology: evidence-based treatment of dyslipidemia. *Inn Med* 2023;64:611-21. [Article in German].
9. Banach M, Reiner Z, Surma S, et al. 2024 Recommendations on the optimal use of lipid-lowering therapy in established atherosclerotic cardiovascular disease and following acute coronary syndromes: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs* 2024;84:1541-77.
10. Corsini A, Scicchitano P. Bempodoic acid: mechanism of action. *G Ital Cardiol* 2021;22:9S-14S.
11. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP citrate lyase inhibition by bempodoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457.
12. Roth EM, Davidson MH. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety. *Rev Cardiovasc Med* 2018;19:S31-46.
13. Zhang Y, Chen H, Hong L, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol* 2023;14:1260921.

---

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

*Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).*

©Copyright: the Author(s), 2026  
Licensee PAGEPress, Italy

## Fisiopatologia delle dislipidemie

Emiliano Panizon

Clinica Medica, DAI medico di Trieste, Ospedale di Cattinara di Trieste, ASUGI, Italia

Corrispondente: E-mail: emiliano.panizon@gmail.com

### Metabolismo fisiologico

Per comprendere i meccanismi fisiopatologici alla base delle dislipidemie è necessario un cenno al metabolismo fisiologico dei lipidi. Al centro di tale meccanismo vi sono le lipoproteine, complessi macromolecolari costituiti da un core idrofobico (trigliceridi ed esteri del colesterolo) e da un involucro superficiale idrofilo di fosfolipidi, colesterolo libero e apolipoproteine, che rivestono queste ultime un ruolo non solo strutturale, agendo anche da ligandi per i recettori cellulari e da cofattori enzimatici. In questo modo le apolipoproteine determinano il destino metabolico delle diverse particelle; in base alla composizione proteica e lipidica e alla densità e alle dimensioni delle lipoproteine si distinguono chilomicroni, VLDL (*very low-density lipoprotein*), IDL (*intermediate-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*) e HDL (*high-density lipoprotein*) (Tabella 1).

La prima tappa del metabolismo lipidico inizia a livello intestinale ed è il metabolismo esogeno. Il colesterolo e gli acidi grassi (questi ultimi dopo essere stati riassemblati a trigliceridi negli enterociti) di provenienza alimentare sono incorporati nei chilomicroni, lipoproteine caratterizzate dalla prevalenza di trigliceridi (rapporto 20:1 rispetto al colesterolo), dalla bassa densità e dall'apolipoproteina apoB-48. Dopo l'ingresso nel circolo linfatico e quindi ematico i chilomicroni acquisiscono apoC-2 e apoE dalle HDL; l'apoC-2 attiva la lipoprotein lipasi (LPL) endoteliale, che idrolizza i trigliceridi rendendo possibile al muscolo e al tessuto adiposo utilizzare gli acidi grassi, l'apoE invece media la captazione da parte del fegato dei residui dei chilomicroni (detti *remnants*).

I lipidi di sintesi epatica sono invece interessati dal metabolismo endogeno. Il fegato secreta VLDL, lipoproteine a bassa densità anche se superiore a quella dei chilomicroni, da cui sono distinte per il rapporto tra colesterolo e trigliceridi relativamente meno favorevole ai secondi (2:1) e per l'apolipoproteina caratterizzante (apoB-100). Il comportamento delle VLDL ricalca quello dei chilomicroni, cedendo esse trigliceridi ai tessuti periferici con idrolisi mediata dalla LPL; questo processo produce IDL e quindi LDL che rappresentano il principale vettore del colesterolo plasmatico e che sono rimosse dal circolo prevalentemente attraverso il legame con il recettore per l'LDL (LDLr).

Il trasporto inverso del colesterolo infine è mediato dalle HDL, lipoproteine caratterizzate dalla apolipoproteina apoA-I, che nascono come particelle discoidale ed acquisiscono colesterolo libero dalle cellule periferiche. Il colesterolo è esterificato

dalla LCAT e può essere trasferito ad altre lipoproteine (tramite CETP) oppure trasferito direttamente al fegato (attraverso il recettore SR-BI) da cui sarà eliminato con la bile.

### Meccanismi fisiopatologici

#### Eccesso di produzione

Condizioni quali il diabete mellito di tipo II e l'obesità viscerale, attraverso l'insulino-resistenza e altre alterazioni tipiche della sindrome metabolica, favoriscono le dislipidemie da eccesso di produzione, caratterizzate da un'aumentata sintesi epatica di VLDL. L'eccessiva produzione di VLDL determina ipertrigliceridemia e l'aumento della concentrazione di IDL e LDL piccole e dense e accelera il catabolismo dell'HDL. Combinati, questi processi concorrono a configurare il quadro della dislipidemia aterogena.

In generale, il fattore determinante principale che stimola la sintesi epatica delle VLDL è la disponibilità locale di acidi grassi liberi, che a sua volta dipende dall'assorbimento intestinale, dalla lipolisi nel tessuto adiposo e dalla lipogenesi de novo, e quindi in ultima analisi dalle disponibilità energetiche dell'organismo. Ciò vuol dire che nella società moderna, con disponibilità pressoché illimitata di cibi con alta densità calorica, i livelli medi di colesterolo totale e LDL sono di molto superiori a quelli che si identificano ad esempio nelle popolazioni di cacciatori e raccoglitori, più vicini questi ultimi ai livelli considerati ottimali (per intenderci, quelli che si mira a raggiungere in soggetti in prevenzione secondaria), e associati in queste stesse società a bassissimi tassi di malattia cardiovascolare aterosclerotica.<sup>1</sup>

#### Ridotta clearance

Una riduzione nella *clearance* dell'LDL colesterolo è alla base dell'ipercolesterolemia familiare, un disturbo monogenico a trasmissione dominante (in riferimento al fenotipo associato alla mutazione in eterozigosi, molto meno severo di quello del soggetto con mutazione in omozigosi), con l'eccezione delle forme associate a deficit di *LDLRAP1*, le più rare, che si trasmettono con modalità recessiva. In ordine decrescente di frequenza il difetto genetico alla base del disturbo è a carico:

- dell'LDLr, che media la captazione delle LDL da parte del fegato e la loro rimozione dal circolo
- dell'apoB100, e in particolare mutazioni che colpiscono la

porzione dell'apolipoproteina che media il legame con LDLr del PCSK9 (con guadagno di funzione), ovvero la proteina circolante che favorisce la degradazione lisosomiale dell'LDLr della proteina LDLRAP1, la cui funzione non è stata compresa con chiarezza

Anche l'iperchilomicronemia, il meccanismo fisiopatologico alla base di alcune forme di ipertrigliceridemia severa, è conseguenza di una ridotta clearance. Nelle forme familiari ciò può dipendere da una mutazione a carico del gene che codifica per l'LPL o per l'apoC-2 che ne media l'azione, ma anche a carico di apoA-5, di LMF-1, di GPIHBP1.

Nelle forme di ipertrigliceridemia familiare caratterizzate da aumentata concentrazione plasmatica di VLDL la ridotta rimozione di queste lipoproteine può dipendere da una sovraespressione funzionale di apoC-3, inibitore delle LPL e della captazione epatica di VLDL.

Tra le forme monogeniche di dislipidemie da ridotta clearance è infine da citare la disbetalipoproteinemia familiare, causata da un difetto in omozigosi a carico delle ApoE, con conseguente inadeguata clearance delle IDL e dei remnant dei chilomicroni. Il fenotipo è caratterizzato quindi da incremento del colesterolo totale e dei trigliceridi (oltre che dai caratteristici xantomi plantari e tuberolo-eruttivi) (Tabella 2).

## Forme poligeniche e multifattoriali

Nella maggior parte dei casi l'eziologia delle dislipidemie non è riconducibile a un difetto monogenico.

Nell'ipercolesterolemia poligenica, il più comune disturbo del metabolismo lipidico, l'accumulo di polimorfismi associati individualmente a modesta elevazione dell'LDL-C, in combinazione con fattori ambientali e metabolici (dieta ipercalorica, ricca in grassi saturi, obesità, inattività fisica) porta a incrementi anche significativi dell'LDL-C plasmatico. Sono state identificate decine di loci genomici (*single nucleotide polymorphisms*) che possono agire sull'aumento della produzione di VLDL, sulla captazione delle LDL, o sul metabolismo delle stesse.<sup>2</sup>

Anche l'iperlipidemia familiare combinata è una dislipidemia poligenica, caratterizzata da una marcata eterogeneità fenotipica e dipendente dall'interazione di molteplici varianti genetiche (a carico della lipogenesi, dell'assemblaggio delle VLDL e della clearance delle lipoproteine) il cui effetto cumulativo è un'iperproduzione epatica di lipoproteine contenenti apo-B100.<sup>3</sup>

Nella maggior parte delle cosiddette ipertrigliceridemie familiari, infine, fattori genetici e ambientali, quali il diabete, l'insulinoresistenza e l'abuso etilico, si associano a un'iperproduzione di

Tabella 1. Lipoproteine.

Lipoproteina	Origine	Principali lipidi trasportati	Apolipoproteine principali	Funzione	Densità/dimensione
Chilomicroni	Intestino	Trigliceridi alimentari	Apo-B48, Apo-C2, Apo-E	Trasporto dei trigliceridi dalla dieta ai tessuti periferici	Densità molto bassa/ molto grandi
VLDL ( <i>very low-density lipoproteins</i> )	Fegato	Trigliceridi endogeni	Apo-B100, Apo-C2, Apo-E	Trasporto dei trigliceridi dal fegato ai tessuti	Densità molto bassa/ grandi
IDL ( <i>intermediate-density lipoproteins</i> )	Derivano dalle VLDL	Trigliceridi e colesterolo	Apo-B100, Apo-E	Intermedio tra VLDL e LDL; captate dal fegato o convertite in LDL	Densità intermedia/ dimensioni medie
LDL ( <i>low-density lipoproteins</i> )	Derivano dalle IDL	Trigliceridi e colesterolo	Apo-B100, Apo-E	Trasporto del colesterolo ai tessuti periferici	Densità bassa/ dimensioni piccole
HDL ( <i>high-density lipoproteins</i> )	Fegato e intestino	Colesterolo	Apo-A1, Apo-A2	Trasporto inverso del colesterolo (dai tessuti al fegato)	Densità alta/ molto piccole

Tabella 2. Dislipidemie classificate per meccanismo fisiopatologico.

	Eccesso di produzione	Ridotta clearance	Eccesso di produzione e ridotta clearance
Dislipidemie monogeniche		Ipercolesterolemia familiare Iperchilomicronemia familiare Ipertrigliceridemia familiare Disbetalipoproteinemia familiare	
Dislipidemie poligeniche e multifattoriali	Dieta ipercalorica Eccesso di grassi saturi Sindrome metabolica		Iperchilomicronemia multifattoriale Ipercolesterolemia poligenica Iperlipidemia familiare combinata
Dislipidemie secondarie	Sindrome nefrosica	Ipotiroidismo	Diabete mellito Dislipidemia da farmaci

VLDL e a una riduzione dell'attività della LPL.<sup>4</sup> Nelle forme più severe questi meccanismi fisiopatologici possono portare a un fenotipo non lontano da quello dell'iperchilomicronemia familiare, anche se a esordio più tardivo e maggiormente responsivo alla terapia farmacologica convenzionale, configurando forme di iperchilomicronemia multifattoriale.<sup>5</sup>

## Dislipidemie secondarie

Di fronte a un'alterazione del profilo lipidico prima di porre diagnosi di irlipidemia primitiva è necessario escludere le forme secondarie. Oltre all'alimentazione, allo stile di vita, all'obesità, al diabete mellito, all'insulinoresistenza e alla sindrome metabolica meritano di essere citate almeno le seguenti condizioni:

- nell'ipotiroidismo conclamato il profilo lipidico è caratterizzato soprattutto da incremento di colesterolo totale ed LDL, fenomeno legato alla ridotta espressione di recettori per le LDL a livello epatico. Si può inoltre osservare un incremento dei trigliceridi dovuto a ridotta attività delle LPL. Da notare che la somministrazione di terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo subclinico non ha un effetto vantaggioso sul profilo lipidico; in questi casi le eventuali dislipidemie non sono quindi da fare ascrivere all'endocrinopatia;<sup>6</sup>
- nella sindrome nefrosica si osserva frequentemente un incremento di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi. Il principale meccanismo fisiopatologico coinvolto è la perdita di albumina che porta a un incremento compensatorio non selettivo della sintesi proteica, incluse le apolipoproteine. Si osserva inoltre una ridotta attività delle LPL e della lipasi epatica;

- numerosi farmaci possono essere responsabili di alterazioni del profilo lipidico attraverso diversi meccanismi d'azione, tra i più comunemente interessati dal fenomeno i corticosteroidi, i beta-bloccanti non selettivi, i diuretici tiazidici, gli estrogeni, gli estrogeni, la ciclosporina, gli inibitori delle proteasi, i retinoidi.

## Bibliografia

1. Garnås E. Saturated fats in an evolutionary context. *Lipids Health Dis* 2025;24:28.
2. Saadatagah S, Jose M, Dikilitas O, et al. Genetic basis of hypercholesterolemia in adults. *NPJ Genom Med* 2021;6:28.
3. Brouwers MCGJ, Klop B, Ribalta J, Castro Cabezas M. Familial combined hyperlipidemia, myth or reality? *Curr Atheroscler Rep* 2025;27:45.
4. Alves M, Laranjeira F, Correia-de-Silva G. Understanding hypertriglyceridemia: integrating genetic insights. *Genes* 2024;15:190.
5. Tremblay K, Gaudet D, Khoury E, Brisson D. Dissection of clinical and gene expression signatures of familial versus multifamilial versus multifactorial chylomicronemia. *J Endocr Soc* 2020;4:bvaa056.
6. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:451-6.

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

## Classificazione delle dislipidemie

Sara Rotunno

UOC Medicina Interna, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

Corrispondente: E-mail: sararotunno80@gmail.com

### Introduzione

La classificazione delle dislipidemie rappresenta un passaggio cruciale per la corretta stratificazione del rischio cardiovascolare e per l'impostazione di strategie terapeutiche personalizzate. Tradizionalmente, essa si basa su criteri fenotipici, biochimici e genetici, consentendo una valutazione integrata delle alterazioni del metabolismo lipidico.<sup>1</sup> In base all'eziologia, le dislipidemie vengono suddivise in forme primarie (di origine genetica) e forme secondarie, associate a condizioni cliniche quali diabete mellito, obesità, ipotiroidismo e sindrome nefrosica, o all'assunzione di specifiche classi di farmaci.<sup>2,3</sup>

### La classificazione di Fredrickson-Levy-Lees

La classificazione fenotipica storicamente più utilizzata è quella di Fredrickson, che distingue le dislipidemie in base al profilo lipoproteico alterato in sei fenotipi (spesso raggruppati in cinque tipi principali).<sup>4</sup>

- Tipo I (iperchilomicronemia): caratterizzato da un aumento marcato dei chilomicroni e da livelli estremamente elevati di trigliceridi, con un rischio significativamente aumentato di pancreatite acuta.
- Tipo IIa (ipercolesterolemia familiare): contraddistinto da un aumento isolato delle lipoproteine a bassa densità (LDL), con elevati livelli di colesterolo totale e un elevato rischio di aterosclerosi prematura; sono frequentemente presenti xantomi tendinei.
- Tipo IIb (iperlipidemia combinata familiare): caratterizzato da un incremento concomitante di LDL e lipoproteine a bassissima densità (VLDL), con aumento sia del colesterolo sia dei trigliceridi e un rischio cardiovascolare molto elevato.
- Tipo III (disbetalipoproteinemia): associato all'accumulo di lipoproteine *remnant* derivate da chilomicroni e VLDL, con livelli elevati di colesterolo e trigliceridi; clinicamente possono manifestarsi xantomi palmaris e un aumentato rischio di malattia aterosclerotica.
- Tipo IV (ipertrigliceridemia): caratterizzato da un aumento delle VLDL e da elevati livelli di trigliceridi, associato a un rischio aumentato di pancreatite, specialmente nei casi severi.
- Tipo V: combina le caratteristiche dei tipi I e IV, con aumento sia dei chilomicroni sia delle VLDL e trigliceridi marcatamente elevati, associati a un alto rischio di pancreatite.

### Prospettive contemporanee e nuovi approcci

Sebbene la classificazione di Fredrickson abbia avuto un ruolo storico fondamentale, essa presenta limitazioni nella pratica clinica contemporanea, spesso richiedendo tecniche analitiche avanzate (come l'ultracentrifugazione). Per tale motivo, negli ultimi anni è stata proposta una classificazione fenotipica basata sul pannello lipidico standard, che permette di identificare i principali profili lipoproteici utilizzando parametri di routine, migliorandone l'applicabilità clinica.<sup>5</sup>

Parallelamente, la *National Lipid Association* propone una classificazione orientata al lipide prevalentemente alterato (LDL-C, trigliceridi o HDL-C), enfatizzando un approccio pragmatico e mirato alla gestione terapeutica, in linea con gli obiettivi di riduzione del rischio cardiovascolare globale.<sup>6,7</sup>

Un'ulteriore modalità di classificazione considera la specifica lipoproteina coinvolta (LDL, VLDL, chilomicroni, HDL) e distingue le dislipidemie su base genetica monogenica o poligenica, riflettendo i progressi della genetica molecolare e della medicina di precisione.<sup>3,4</sup> In questo contesto, la comprensione dei meccanismi patogenetici assume un ruolo centrale per la scelta della terapia più appropriata, inclusi i trattamenti farmacologici di nuova generazione (come gli inibitori di PCSK9 o i farmaci a RNA).

### Conclusioni

In conclusione, una corretta classificazione delle dislipidemie costituisce un elemento essenziale per la diagnosi, la valutazione del rischio cardiovascolare e l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche, rappresentando un pilastro fondamentale nella gestione clinica moderna del paziente.<sup>1,3</sup>

### Bibliografia

1. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, et al. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:689-700.
2. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga674.
3. Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022;43:611-53.

4. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. Clin Chim Acta 2016;454:143-85.
5. Sampson M, Ballout RA, Soffer D, et al. A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. Lipids Health Dis 2021;20:170.
6. Bays HE, Jones PH, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association annual summary of clinical lipidology 2015. J Clin Lipidol 2014;8:S1-36.
7. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: a clinical perspective from the National Lipid Association. J Clin Lipidol 2023;17:428-51.

---

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

## Diagnostica di laboratorio e parametri clinici

Emiliano Panizon

Clinica Medica, DAI medico di Trieste, Ospedale di Cattinara di Trieste, ASUGI, Italia

Corrispondente: E-mail: emiliano.panizon@gmail.com

### Profilo lipidico standard

La diagnosi di dislipidemia si basa sulla determinazione del profilo lipidico tramite il dosaggio di colesterolo totale (TC), colesterolo HDL (HDL-C) e trigliceridi (TG).

- TC: dosato solitamente con metodo enzimatico-colorimetrico (colesterolo esterasi, colesterolo ossidasi e reazione cromogena con  $\text{H}_2\text{O}_2$ ).
- HDL-C: determinato previa precipitazione o isolamento nelle frazioni non-HDL, ovvero delle lipoproteine a densità bassa o molto bassa (LDL e VLDL) tramite reagenti specifici.
- TG: il metodo prevede l'impiego consecutivo di lipasi, glicero-rola chinasi e glicerolo fosfato ossidasi.

### Colesterolo LDL

Il *gold standard* per il dosaggio del colesterolo LDL (LDL-C) è la  $\beta$ -quantificazione mediante ultracentrifugazione, tecnica tuttavia complessa e riservata ad ambiti di ricerca. Nella pratica clinica, l'LDL-C è stimato tramite la formula di Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG} / 5)$$

(Valori espressi in mg/dL)

I limiti della formula sono i seguenti: i) assume l'assenza di chilomicroni (paziente a digiuno); ii) è inaffidabile per valori di TG > 400 mg/dL e perde precisione già sopra i 200 mg/dL; iii) tende a sottostimare l'LDL-C quando i livelli reali sono bassi (appross 70 mg/dL), specialmente se i TG sono compresi tra 150 e 199 mg/dL.

Per ovviare a ciò, si stanno diffondendo metodi enzimatici diretti, sebbene possano presentare variabilità analitica in presenza di dislipidemie severe o elevati livelli di lipoproteina (a).<sup>1,2</sup>

### Colesterolo non-HDL

Si ottiene sottraendo l'HDL-C dal TC. Rappresenta l'intera quota di colesterolo contenuto nelle lipoproteine aterogene (LDL, VLDL, IDL). È un *biomarker* semplice, economico e superiore all'LDL-C calcolato nei pazienti con ipertrigliceridemia. Dal 2021, è il parametro di riferimento negli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP dell'European Society of Cardiology.<sup>3</sup>

### Apolipoproteina B

Poiché ogni particella aterogena (VLDL, IDL, LDL) contiene una singola molecola di apolipoproteina B-100, il suo dosaggio fornisce una stima accurata del numero totale di particelle circolanti. Questo è cruciale nella "dislipidemia aterogena" (tipica di diabetici e obesi), dove l'LDL-C può apparire normale nonostante un numero elevato di LDL piccole e dense.<sup>4</sup>

### Lipoproteina (a)

La lipoproteina (a) è una particella LDL-like legata covalentemente a un'apolipoproteina (a). È un fattore di rischio causale per la malattia aterosclerotica, determinato geneticamente.

- Metodiche isoforma-dipendenti (mg/dL): misurano la massa totale; possono sovrastimare il rischio in presenza di isoforme di grandi dimensioni.
- Metodiche isoforma-indipendenti (nmol/L): misurano il numero di molecole, metodo attualmente preferibile per uniformità diagnostica.<sup>5,6</sup>

### Strategie diagnostiche e screening

#### Screening universale

Data la natura cumulativa del danno vascolare ("lipid-years"), lo screening del profilo lipidico è raccomandato in: i) tutti gli uomini >40 anni e donne >50 anni (o post-menopausa); ii) soggetti >20 anni (considerando il basso costo e l'efficacia degli interventi preventivi precoci).<sup>4,7</sup>

#### Ipercolesterolemia familiare eterozigote

La diagnosi si basa prevalentemente sui criteri del *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN), che valutano: i) storia familiare di malattia cardiovascolare (CV) precoce o iperlipidemia; ii) storia clinica del paziente (malattia coronarica o vascolare precoce); iii) esame obiettivo (xantomi tendinei, arco corneale prima dei 45 anni); iv) livelli di LDL-C.

La conferma genetica è raccomandata, sebbene un test negativo non escluda una genesi poligenica in presenza di un fenotipo clinico suggestivo (DLCN>6).<sup>8-11</sup>

**Modalità del prelievo: digiuno sì o no?**

Storicamente è stato richiesto un digiuno di 8-12 ore per evitare l'interferenza dei chilomicroni post-prandiali sui TG. Tuttavia: i) i TG post-prandiali sembrano correlare meglio con il rischio CV globale; ii) il prelievo non a digiuno è più pratico e favorisce l'aderenza allo screening.

Nota clinica: il digiuno resta però necessario se si deve utilizzare la formula di Friedewald per il calcolo dell'LDL-C o se il paziente presenta ipertrigliceridemia nota. Recenti meta-analisi suggeriscono che, per la massima precisione nella stratificazione del rischio, il digiuno rimanga lo standard preferibile.

**Bibliografia**

1. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:732-9.
2. Islam MS, Pucci G, Gaggini M, et al. Methods of low-density lipoprotein-cholesterol measurement: analytical and clinical applications. *EJIFCC* 2023;34:250-64.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
5. Vinci G, Parisi S, Chiusolo G, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular diseases: pathophysiology and treatment perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20:6717.
6. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Low lipoprotein(a) levels and risk of disease in a large, contemporary, general population study. *Eur Heart J* 2021;42:1147-56.
7. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.
8. 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. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
9. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128:S213-56.
10. US Preventive Services Task Force, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services task force recommendation statement. *JAMA* 2023;330:253-60.
11. Sabatel-Pérez F, Blanco-López MV, Lamas-Pérez SM, et al. Improving familial hypercholesterolemia index case detection: sequential active screening from centralized analytical data. *J Clin Med* 2021;10:723. doi:10.3390/jcm10040723.

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

## Stratificazione del rischio cardiovascolare

Roberta Buso

Medicina Generale 1, Dipartimento di Medicina Interna, ULSS2 Marca Trevigiana, Ospedale Cà Foncello, Treviso, Italia

Corrispondente: E-mail: roberta.buso@aulss2.veneto.it

### Relazione tra dislipidemie e aterosclerosi

La relazione tra dislipidemie e aterosclerosi è un caposaldo della prevenzione cardiovascolare. Tra i fattori che avviano e sostengono il processo aterosclerotico è noto e consolidato che il colesterolo LDL (LDL-C) ha un ruolo causale e cumulativo.<sup>1</sup>

Numerose evidenze mostrano che non contano solo i livelli di LDL-C, ma soprattutto la durata dell'esposizione nel corso della vita. Lo studio di Ference *et al.*,<sup>1</sup> basato su evidenze derivanti da studi genetici, studi epidemiologici prospettici di coorte, studi di randomizzazione mendeliana e studi clinici randomizzati su terapie ipolipemizzanti, ha dimostrato che qualsiasi meccanismo di riduzione della concentrazione plasmatica di particelle LDL dovrebbe ridurre il rischio di eventi aterosclerotici (ASCVD) in modo proporzionale alla riduzione assoluta di LDL-C e alla durata cumulativa dell'esposizione a LDL-C più basso. Tale associazione è di tipo log-lineare per cui quanto più a lungo un individuo è esposto a livelli bassi di LDL-C, tanto più riduce il rischio di eventi.<sup>1</sup>

Questo principio "lower the better" è ripreso e confermato anche da studi come quello di Cannon *et al.* che hanno osservato che strategie più intensive di riduzione del LDL-C determinano una riduzione proporzionalmente maggiore degli eventi cardiovascolari, indipendentemente dal tipo di trattamento.<sup>2</sup>

Sul piano fisiopatologico, l'aterosclerosi inizia con la disfunzione endoteliale indotta da ipercolesterolemia, ipertensione, fumo, diabete e infiammazione. L'endotelio alterato consente il passaggio delle LDL, che si accumulano e si ossidano diventando pro-infiammatorie. I macrofagi le internalizzano tramite recettori *scavenger* formando le *foam cells* e le *prime fatty streak*. Nel tempo, il processo infiammatorio crea un *core* lipidico coperto da una capsula fibrosa che può assottigliarsi, generando una placca vulnerabile predisposta alla rottura e alla trombosi.<sup>3</sup>

Accanto al ruolo centrale dell'LDL-C, anche altre lipoproteine contribuiscono alla progressione della placca come la lipoproteina(a), i trigliceridi elevati e il *remnant cholesterol*.<sup>4,5</sup> Queste componenti non-LDL agiscono in sinergia con le LDL, rendendo il profilo lipidico complessivo un determinante fondamentale del rischio cardiovascolare. Tuttavia, è l'effetto cumulativo dell'LDL-C lungo l'arco della vita a spiegare la precoce comparsa di malattia cardiovascolare nei soggetti con livelli cronicamente elevati, come nell'ipercolesterolemia familiare.<sup>1</sup>

### Calcolatori di rischio

La valutazione del rischio cardiovascolare rappresenta un passaggio cruciale nella gestione del paziente dislipidemico. L'aggiornamento delle linee guida *European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) 2025* sulle dislipidemie pone particolare enfasi sulla classificazione del rischio come primo determinante delle strategie terapeutiche, sottolineando come l'intensità della riduzione del LDL-C debba essere proporzionale al rischio assoluto di eventi cardiovascolari.<sup>6</sup>

Le linee guida confermano l'importanza di suddividere i pazienti in categorie di rischio (Tabelle 1 e 2), ciascuna associata a specifici target terapeutici. Tuttavia, introducono una maggiore attenzione ai soggetti "ad altissima" suscettibilità aterosclerotica e alla presenza di marcatori di danno subclinico.<sup>6,7</sup>

Rischio molto elevato (*very high risk*): comprende pazienti con evidenza clinica o strumentale di aterosclerosi, anche subclinica. Tra questi: pregressi eventi cardiovascolari maggiori, placche significative all'imaging (generalmente stenosi  $\geq 50\%$ ), aneurismi, attacco ischemico transitorio o stroke, arteriopatia periferica, diabete con danno d'organo o insulinodipendenza di lunga durata, insufficienza renale avanzata (eGFR < 30 mL/min). In questa categoria rientrano anche pazienti con rischio SCORE2-SCORE2 OP estremamente elevato ( $\geq 20\%$ ). Sono proprio questi pazienti a beneficiare maggiormente di riduzioni molto intense del LDL-C.

Rischio elevato (*high risk*): comprende pazienti con marcato incremento di singoli fattori di rischio, come LDL-C > 190 mg/dL, ipertensione severa (PA  $\geq 180/110$  mmHg), diabete senza danno d'organo ma di lunga durata o con altri fattori aggiuntivi, insufficienza renale moderata. Anche uno SCORE2-SCORE2 OP compreso tra  $\geq 10\%$  e < 20% colloca il paziente in questa categoria.

Rischio moderato (*moderate risk*): include pazienti con un rischio SCORE2 compreso tra  $\geq 2\%$  e < 10%, spesso giovani o senza fattori di rischio significativi. È in questa categoria che la stima accurata del rischio e la valutazione di eventuali modificatori (come imaging vascolare) possono portare a una riclassificazione.

Rischio basso (*low risk*): corrisponde a uno SCORE2 < 2%, generalmente in soggetti senza fattori di rischio rilevanti e con profilo metabolico ottimale. In questi pazienti, la prevenzione si focalizza soprattutto sugli stili di vita.

**Tabella 1.** Stratificazione del rischio cardiovascolare. Modificato da: Mach *et al.* (2025).<sup>6</sup>

Rischio estremo	- Pazienti con malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) che hanno eventi ricorrenti nonostante la dose massima tollerata di statina - Polivascularopatici (es. coronaropatici e vasculopatia periferica)
Rischio molto alto	Pazienti con qualsiasi delle seguenti: - Presenza documentata di ASCVD clinicamente evidente o inequivocabile all'imaging > ASCVD documentata include pregressa SCA, angina stabile, rivascolarizzazione, stroke e TIA, malattia arteriosa periferica > ASCVD inequivocabilmente documentata mediante imaging include riscontro di elementi noti per essere predittivi di eventi clinici, come la presenza di placca significativa rilevata tramite angiografia coronarica o tomografia computerizzata o ecografia carotidea o femorale o CAC score marcatamente elevato alla TAC - Diabete mellito con danno d'organo, $\geq 3$ maggiori fattori di rischio o precoce insorgenza di diabete di tipo 1 di lunga durata (>20 anni) - Insufficienza renale severa (eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) - Uno SCORE2 o SCORE2OP calcolato $\geq 20\%$ per rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni - Ipercolesterolemia familiare (FH) con ASCVD o con altro fattore di rischio maggiore
Rischio alto	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: - Livelli marcatamente elevati dei singoli fattori di rischio, in particolare CT >8 mmol/L (>310 mg/dL), C-LDL >4.9 mmol/L (>190 mg/dL) o PA $\geq 180/110$ mmHg - FH non associata ad altri fattori di rischio maggiori - DM non associato a danno d'organo con DM insorto da almeno 10 anni o in presenza di altri fattori di rischio - IRC moderata (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) - Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni compreso tra $\geq 10\%$ e <20% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP
Rischio moderato	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: - Giovani pazienti (DM1 <35 anni; DM2 <50 anni) con DM insorto da meno di 10 anni in assenza di altri fattori di rischio - Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni compreso tra $\geq 2\%$ e <10% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP
Rischio basso	- Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni <2% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP

SCA, sindrome coronarica acuta; TIA, attacco ischemico transitorio; CAC, calcio coronarico; CT, colesterolo totale; C-LDL, colesterolo LDL; PA, pressione arteriosa; DM, diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica; CV, cardiovascolare, DM 1, diabete mellito tipo 1; DM2, diabete mellito tipo 2.

**Tabella 2.** Categorie di rischio cardiovascolare. Modificato da: Mach *et al.* (2025).<sup>6</sup>

Fattore di rischio	Molto alto	Alto	Moderato	Basso
ASCVD	ASCVD documentata clinicamente o imaging			
FR marcatamente elevati		Colesterolo tot >310 mg/dL LDL-C >180 mg/dL PA $\geq 180/110$ mmHg		
Diabete	Danno d'organo o 3 FR maggiori Esordio precoce e lunga durata DM1	Senza danno d'organo Durata $\geq 10$ anni o FR addizionali	DM1 <35 anni o DM2 <50 anni senza FR	
Ipercolesterolemia familiare	Con ASCVD FR maggiori	Senza FR		
CKD	eGFR <30	eGFR 30-59		
SCORE2 e SCORE2-OP	$\geq 20\%$	10-20%	2-10%	<2%

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; FR, fattori di rischio; LDL-c, colesterolo LDL; PA, pressione arteriosa; DM1, diabete mellito tipo 1; DM2, diabete mellito tipo 2; CKD, malattia renale cronica.

I sistemi di calcolo del rischio cardiovascolare – SCORE2, SCORE2-OP e SCORE2-Diabetes – sono strumenti validati per stimare il rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali e non fatali,<sup>6,8</sup> che devono essere utilizzati esclusivamente nei pazienti apparentemente sani, ossia privi di malattia aterosclerotica nota e senza evidenza di danno d'organo (Figura 1). Il loro impiego non è appropriato nei pazienti già classificati come ad alto o molto alto rischio (come chi presenta ASCVD, diabete complicato o insufficienza renale), poiché in tali casi la stratificazione è già definita dalla presenza della patologia stessa.<sup>8</sup>

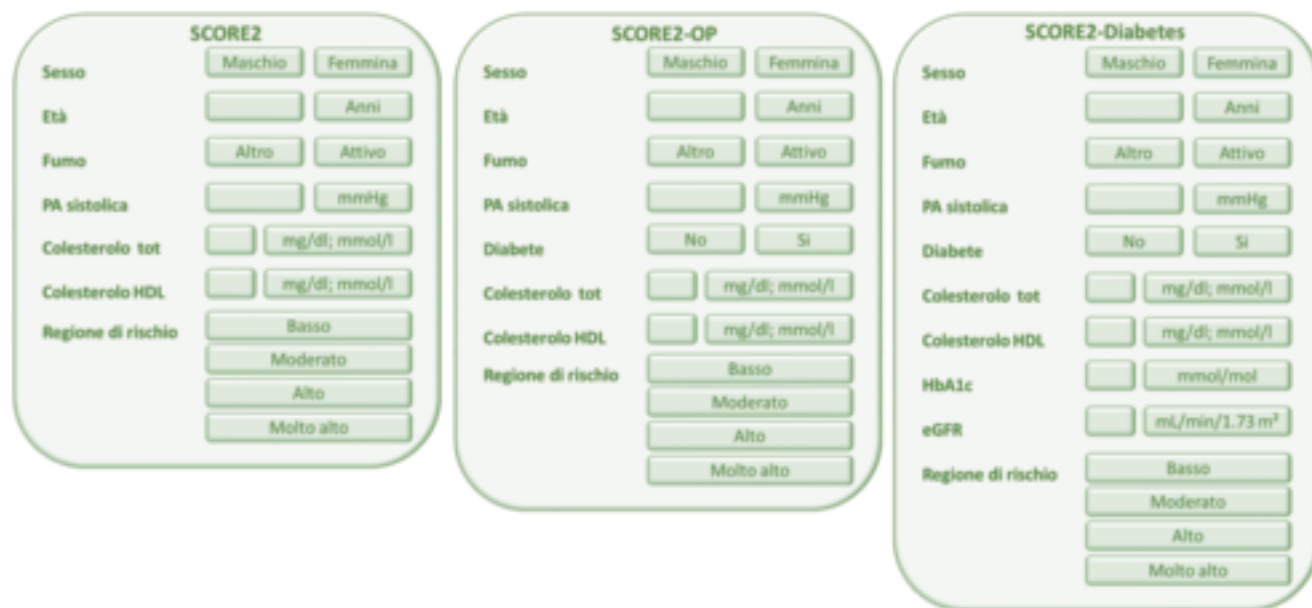
SCORE2: è il calcolatore raccomandato per gli adulti tra i 40 e i 69 anni. Integra età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale, HDL e fumo e fornisce una stima del rischio cardiovascolare totale a 10 anni (fatale e non fatale). L'Italia rientra nella categoria

dei Paesi a rischio moderato, e ciò influenza le soglie di classificazione e le decisioni terapeutiche.<sup>8</sup>

SCORE2-OP: versione dedicata agli over 70, in cui la prevalenza dei fattori di rischio e l'impatto dell'età modificano sostanzialmente le curve di rischio. SCORE2-OP permette di evitare una sovrastima del rischio negli anziani fragili e consente una valutazione più realistica del beneficio atteso dal trattamento.<sup>8</sup>

SCORE2-Diabetes: consente il calcolo del rischio specifico per le persone con diabete tra i 40 e i 70 anni integrando dati sull'emoglobina glicata e sulla funzione renale. Sebbene SCORE2 rappresenti lo strumento di riferimento europeo, esistono altri modelli ampiamente utilizzati nella pratica clinica internazionale.<sup>8</sup>

Framingham Risk Score: uno dei primi calcolatori sviluppati, stima il rischio coronarico a 10 anni. Tuttavia, tende a sovrastimare il



**Figura 1.** SCORE2, SCORE2-OP, SCORE2-Diabetes e stratificazione del rischio cardiovascolare. HbA1c, emoglobina glicata; PA, pressione arteriosa.

rischio in alcune popolazioni europee e non tiene conto in modo adeguato delle differenze geografiche.<sup>9</sup>

*Pooled Cohort Equations – ASCVD Risk Estimator:* impiegato soprattutto negli Stati Uniti, integra variabili demografiche, lipidiche, glicemiche e pressorie. Fornisce una stima del rischio di infarto, stroke e morte cardiovascolare, ma è stato validato in popolazioni diverse da quelle europee e può risultare meno accurato nel contesto mediterraneo. Per questo motivo, pur essendo uno strumento ampiamente utilizzato nella pratica clinica internazionale, deve essere interpretato con cautela quando applicato a pazienti europei, soprattutto in presenza di caratteristiche demografiche differenti rispetto ai gruppi di derivazione del modello.<sup>10</sup>

Nonostante tali limiti, Framingham e ASCVD possono comunque essere utili come strumenti complementari nei casi in cui SCORE2 o SCORE2-OP non siano applicabili, oppure quando il clinico ritenga opportuno ottenere una seconda stima per confronti o per approfondire scenari borderline. Tuttavia, resta essenziale conoscere i limiti metodologici di ciascun calcolatore e applicarli nel contesto più appropriato.<sup>6,8,10</sup>

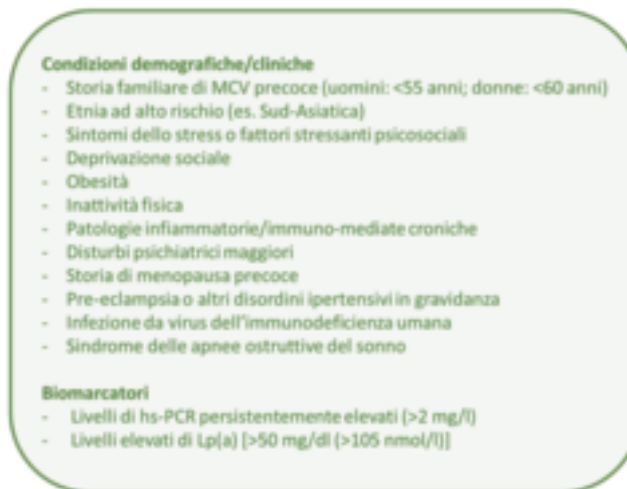
### Implicazioni per la stratificazione del paziente

La stratificazione del rischio cardiovascolare è un passaggio centrale nella gestione del paziente dislipidemico, poiché guida la scelta dei target, l'intensità terapeutica e la necessità di approfondimenti diagnostici.<sup>6</sup> Dopo l'utilizzo dei calcolatori, le linee guida ESC/EAS 2025 sottolineano l'importanza di integrare elementi clinici aggiuntivi che consentano una stima più aderente al rischio reale.<sup>6</sup>

I calcolatori, infatti, pur essendo strumenti essenziali nei soggetti apparentemente sani, non sempre colgono la complessità del profilo individuale. Per questo le linee guida introducono il concetto di modificatori di rischio, fattori clinici, demografici o biomorali che possono innalzare o ridurre il rischio stimato (Figura 2). La loro presenza

è particolarmente rilevante nei pazienti inizialmente classificati a rischio basso o moderato, nei quali un rischio sottostimato potrebbe ritardare l'inizio di una terapia preventiva adeguata.<sup>6,8</sup>

Tra i principali modificatori figurano la familiarità per malattia cardiovascolare prematura, l'appartenenza a gruppi etnici ad alto rischio, lo stress psicosociale, la deprivazione socioeconomica, l'obesità viscerale e la sedentarietà, tutti elementi che amplificano l'infiammazione e favoriscono la progressione aterosclerotica.<sup>6</sup> Le malattie infiammatorie croniche rappresentano un ulteriore importante fattore di incremento del rischio, così come alcune condizioni



**Figura 2.** Modificatori del rischio in aggiunta agli SCORE2 e SCORE2-OP. MCV, malattia cardiovascolare; PCR, proteina c reattiva; LP(a) lipoproteina a.

specifiche della donna, tra cui menopausa precoce e pre-eclampsia. Anche l'infezione da HIV e sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) contribuiscono ad aumentare il rischio attraverso meccanismi infiammatori e disfunzione endoteliale.<sup>6</sup>

Accanto ai fattori clinici, due biomarcatori rivestono particolare importanza, ovvero la proteina c reattiva ad alta sensibilità >2 mg/L, espressione di infiammazione sistemica persistente e lipoproteina a [Lp(a)] elevato, potente determinante aterotrombotico, spesso non rilevato dai calcolatori tradizionali.

La combinazione di questi elementi può riclassificare significativamente il rischio. Un paziente con SCORE2 borderline può rientrare nella categoria a rischio elevato se presenta Lp(a) aumentata o una storia familiare rilevante, con conseguente necessità di intensificazione terapeutica.<sup>6</sup>

Le linee guida riconoscono inoltre che molti pazienti possono essere collocati direttamente nelle categorie di rischio alto o molto alto sulla base della sola clinica: presenza di malattia aterosclerotica documentata, pregresso evento cardiovascolare, diabete complicato o insufficienza renale avanzata. In questi casi la stima numerica del rischio è meno importante, poiché l'indicazione terapeutica è già chiara e orientata alla massima intensità.

Per i soggetti apparentemente sani, invece, il percorso di stratificazione si articola in più step: i) definizione della categoria clinica di rischio; ii) calcolo del rischio con SCORE2, SCORE2-OP o SCORE2-Diabetes; iii) applicazione dei modificatori di rischio; iv) eventuale impiego dell'imaging per perfezionare la stima.

L'imaging riveste infatti un ruolo crescente nella riclassificazione del rischio. Gli strumenti più utili sono l'ultrasonografia carotidea per la ricerca di placche, il *Coronary Artery Calcium Score* e l'indice caviglia-braccio.<sup>8</sup>

La stratificazione determina anche la "velocità" con cui correggere il profilo lipidico: nei pazienti ad altissimo rischio è opportuno un approccio rapido e aggressivo, spesso con terapia combinata fin dall'inizio, mentre nei rischi più bassi l'intervento può essere più graduale, privilegiando modifiche dello stile di vita.<sup>6</sup>

Infine, la stratificazione è un processo dinamico: il rischio del paziente cambia nel tempo con l'evoluzione della pressione arteriosa, del profilo glicemico, dello stile di vita o con l'insorgenza di nuove condizioni cliniche. Per questo è necessario rivedere periodicamente la categoria di rischio e adeguare la strategia terapeutica.<sup>6</sup>

## Rischio residuo

Il rischio residuo è una componente centrale della prevenzione cardiovascolare degli ultimi anni. Anche quando il paziente raggiunge i target di LDL-C, persiste una quota significativa di rischio dovuta alla natura multifattoriale dell'aterosclerosi e alla presenza di meccanismi patogenetici non completamente controllati dalla sola riduzione del LDL-C.<sup>11</sup> Comprendere queste componenti è fondamentale per un approccio realmente personalizzato, soprattutto nei soggetti ad alto e molto alto rischio.<sup>11</sup>

Una parte rilevante del rischio residuo è aterogena ed è legata a lipoproteine diverse dal LDL. Le lipoproteine *remnant* e il colesterolo ricco in trigliceridi, tipici di insulino-resistenza, obesità viscerale e diabete, penetrano facilmente nella parete arteriosa e favoriscono l'espansione del core lipidico, rispondendo solo parzialmente alla terapia con statine.<sup>5</sup> Un altro determinante è la lipoproteina(a), geneticamente regolata e poco modificabile dai trattamenti convenzionali, che combina un marcato effetto aterogeno e pro-trombotico.<sup>4</sup> Valori elevati contribuiscono in modo significativo al rischio di eventi, soprattutto

in presenza di familiarità o progressione aterosclerotica nonostante LDL-C ottimale.

Un'ulteriore dimensione è il rischio residuo infiammatorio. L'aterosclerosi è un processo infiammatorio cronico e, anche con LDL-C molto basso, può persistere un'attività infiammatoria che mantiene la vulnerabilità della placca. La hs-CRP è un marcatore utile per identificare questa condizione: valori stabilmente >2 mg/L indicano un'infiammazione sistemica associata a maggiore rischio di eventi.<sup>11</sup> La gestione richiede interventi su peso, attività fisica, comorbidità metaboliche e, nei casi selezionati, valutazione di approcci specifici.

Il rischio residuo comprende infine una componente non lipidica, legata a fattori cardiovascolari tradizionali e non tradizionali non pienamente controllati. Pressione arteriosa elevata, iperglicemia, insulino-resistenza, sedentarietà, dieta scorretta, disturbi del sonno e condizioni come OSAS o malattie infiammatorie croniche continuano a contribuire al rischio globale. Anche fattori psicosociali come stress cronico o depressione, influenzano negativamente il percorso aterotrombotico.<sup>12-15</sup>

Riconoscere il rischio residuo ha implicazioni operative precise, infatti indirizza il clinico verso i domini di rischio predominanti nel singolo paziente. Trigliceridi elevati orientano verso il controllo delle lipoproteine *remnant*; hs-CRP alta richiede un focus sull'infiammazione; pressione o glicemia non ottimali impongono interventi specifici.

Affrontare il rischio residuo significa adottare un approccio integrato che includa stili di vita, gestione dei trigliceridi e della Lp(a), controllo pressorio e glicemico, riduzione dell'infiammazione e monitoraggio periodico del rischio.<sup>12-15</sup>

Il rischio residuo rappresenta ciò che rimane "non trattato" dopo aver raggiunto i target lipidici principali. Riconoscerlo e gestirlo consente di completare la strategia preventiva e ridurre ulteriormente la probabilità di eventi, soprattutto nei pazienti più vulnerabili.

In conclusione, riconoscere la natura multifattoriale del rischio cardiovascolare e integrare sistematicamente tutte le componenti, lipidiche, non lipidiche e infiammatorie, consente al clinico di superare la semplice valutazione numerica e costruire un percorso preventivo realmente personalizzato, capace di ridurre in modo significativo il carico di malattia aterosclerotica nel paziente dislipidemico

## Bibliografia

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
3. Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth, MA, USA: MDText.com; 2000.
4. Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, et al. Lipoprotein(a) as a pharmacological target: premises, promises, and prospects. *Circulation* 2025;151:400-15.
5. Tikhonoff V, Casiglia E, Virdis A, et al. Prognostic value and relative cutoffs of triglycerides predicting cardiovascular outcome

- in a large regional-based Italian database. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e030319.
6. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lenne JE, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-78.
  7. SCORE2 & SCORE2-OP. Available from: <https://eas-society.org/publications/guidelines/score2-score2-op/>.
  8. 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.
  9. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
  10. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:S49-73.
  11. Kalkman DN, et al. Residual inflammatory risk and the impact on clinical outcomes in patients after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2018;39:4101-8.
  12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
  13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
  14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
  15. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016;353:i2156.

---

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

*Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).*

©Copyright: the Author(s), 2026  
Licensee PAGEPress, Italy

## Terapie non farmacologiche

Roberta Buso

Medicina Generale 1, Dipartimento di Medicina Interna, ULSS2 Marca Trevigiana, Ospedale Cà Foncello, Treviso, Italia

Corrispondente: E-mail: roberta.buso@aulss2.veneto.it

### Introduzione

La gestione delle dislipidemie nel paziente a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato richiede un approccio integrato in cui interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica siano considerati complementari.<sup>1</sup> Sebbene le statine, gli ezetimibe e gli inibitori di PCSK9 rappresentino oggi strumenti imprescindibili per raggiungere gli obiettivi terapeutici, è altrettanto chiaro che la modifica intensiva degli stili di vita costituisce il fondamento su cui costruire un trattamento efficace e duraturo.<sup>1</sup> Le linee guida internazionali ribadiscono come l'attività fisica regolare, la riduzione della sedentarietà, il controllo del peso corporeo e l'astensione dal fumo siano interventi in grado non solo di favorire il miglioramento del profilo lipidico, ma anche di incidere in modo indipendente sul rischio cardiovascolare globale.<sup>2,3</sup> Pertanto, ciò non significa occuparsi solo del raggiungimento dei target lipidici, ma anche di orientare, motivare e monitorare i pazienti verso uno stile di vita più attivo, adattato alla loro condizione clinica e sostenibile nel tempo.

### Attività fisica e stili di vita

L'attività fisica rappresenta uno degli interventi non farmacologici più efficaci e con la più solida evidenza nel modificare favorevolmente il profilo lipidico.<sup>2</sup> Indipendentemente dal dimagrimento, il movimento regolare migliora la clearance delle lipoproteine ricche di trigliceridi, aumenta l'attività della lipoprotein-lipasi a livello muscolare, favorisce un incremento delle HDL e contribuisce a ridurre le LDL, soprattutto nelle forme moderate o associate ad altri fattori di rischio.<sup>2,3</sup>

Il miglioramento del profilo lipidico è amplificato dall'associazione con la perdita di peso, ma non dipende esclusivamente da essa poiché anche soggetti che mantengono un peso stabile possono ottenere un miglioramento della lipemia grazie all'esercizio.<sup>2</sup>

Nel paziente dislipidemico a rischio elevato o molto elevato, tuttavia, il beneficio principale dell'attività fisica non è limitato al profilo lipidico: riguarda la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, l'impatto sulla pressione arteriosa, sul metabolismo glucidico, sul peso corporeo e sull'infiammazione. Le linee guida sulla prevenzione cardiovascolare sottolineano come l'attività fisica regolare riduca la mortalità totale e cardiovascolare con una relazione dose-risposta: ogni incremento moderato del volume di attività fisica si associa a un beneficio aggiuntivo, soprattutto passando dalla sedentarietà a un livello minimo di attività.<sup>1</sup>

È quindi fondamentale considerare l'attività fisica come un in-

tervento "ad alta priorità" in questi pazienti, da inserire sistematicamente nel piano terapeutico fin dall'inizio e da monitorare nel follow-up al pari dei valori lipidici.

Le principali linee guida [Organizzazione Mondiale della Sanità, *European Society of Cardiology* (ESC)/*European Atherosclerosis Society* (EAS) e *American Heart Association/American College of Cardiology*] convergono su raccomandazioni molto simili: per ottenere benefici significativi sul rischio cardiovascolare, l'adulto dovrebbe svolgere almeno 150-300 minuti a settimana di attività aerobica moderata, oppure 75-150 minuti a settimana di attività aerobica vigorosa, oppure una combinazione equivalente delle due intensità (Figura 1).<sup>4,5</sup>

Per il paziente dislipidemico ad alto o molto alto rischio, è consigliabile puntare nella fascia superiore dell'intervallo raccomandato, con un obiettivo realistico di 30-60 minuti di attività fisica moderata la maggior parte dei giorni.<sup>4</sup>

Gli interventi aerobici continuativi (camminata veloce, ciclismo a ritmo regolare, nuoto, tapis roulant, cyclette) rappresentano la base dell'allenamento. È utile però integrare anche esercizi di resistenza muscolare 2-3 volte a settimana, che contribuiscono a migliorare la sensibilità insulinica e a facilitare il controllo del peso e attività di flessibilità e mobilità, utili soprattutto nei pazienti più anziani o con comorbilità osteoarticolari.<sup>6</sup>

Nei pazienti dislipidemici la sedentarietà è un potente moltiplicatore di rischio. Anche soggetti che raggiungono la quota settimanale raccomandata di esercizio possono comunque avere un rischio aumentato se trascorrono molte ore seduti. Questo è particolarmente frequente nei pazienti dislipidemici con altre comorbilità metaboliche (ipertensione, diabete, obesità), per i quali l'aumento del livello di attività quotidiana rappresenta un obiettivo terapeutico prioritario.<sup>1</sup>

Molti pazienti ad alto rischio sono spaventati all'idea di svolgere attività fisica strutturata, soprattutto se sedentari da anni. È utile iniziare con obiettivi semplici e realistici: camminare 10 minuti al giorno, da aumentare gradualmente fino a 30 minuti consecutivi entro 4-6 settimane. È utile ricordare che ogni forma di attività è meglio di nessuna, anche aumenti minimi, come camminare 10-15 minuti dopo i pasti o fare una pausa attiva ogni 60 minuti, producono un beneficio misurabile; passare da inattivo a minimamente attivo genera il maggior guadagno in termini di riduzione del rischio cardiovascolare.<sup>7</sup>

La prescrizione dell'esercizio fisico deve essere considerata un vero e proprio atto clinico e richiede un approccio strutturato.<sup>7,8</sup> È pertanto opportuno: i) valutare la capacità funzionale di base, mediante anamnesi mirata a sintomi da sforzo, comorbilità e terapie in atto, associata alla misurazione dei valori pressori e alla considerazione di eventuali limitazioni osteoarticolari; ii) definire obiet-

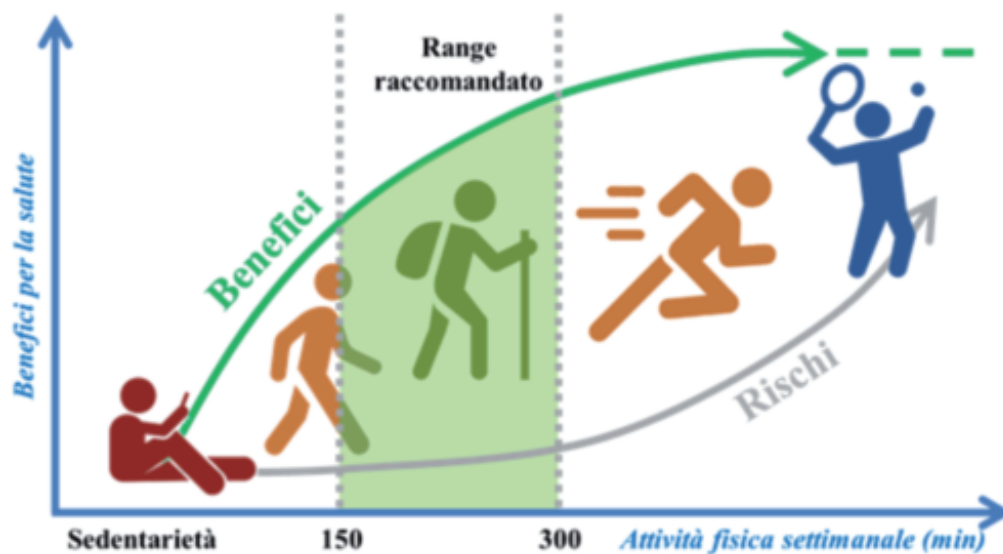


Figura 1. Curva dose risposta attività fisica.

tivi personalizzati, in funzione del livello di attività fisica abituale: nei soggetti sedentari introducendo inizialmente camminate brevi; nei moderatamente attivi incrementando progressivamente durata o intensità; nei soggetti già allenati consolidando e strutturando l'attività; iii) Indicare l'intensità target con criteri semplici e comprensibili: attività moderata quando è possibile parlare senza difficoltà, vigorosa quando la conversazione risulta difficoltosa; iv) pianificare una progressione graduale, con incrementi settimanali del 10-15% di volume o intensità, al fine di ridurre il rischio di infortuni e migliorare l'aderenza; v) programmare un follow-up regolare, preferibilmente ogni 3-6 mesi, integrando la valutazione dell'attività fisica nel monitoraggio complessivo del rischio cardiovascolare.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco o sospetto rischio da sforzo, può essere indicata una valutazione cardiologica funzionale, mentre nella maggior parte dei pazienti dislipidemici ad alto rischio, una valutazione clinica accurata risulta comunque sufficiente.<sup>1,7</sup>

La principale criticità non è la prescrizione, ma il mantenimento nel tempo dell'attività fisica. A tal fine risultano efficaci alcune strategie:<sup>7,8</sup>

- personalizzare l'attività, privilegiando quelle gradite al paziente;
- stabilire obiettivi realistici e misurabili, con incrementi progressivi;
- monitorare i progressi, anche tramite dispositivi digitali;
- favorire il supporto sociale, coinvolgendo familiari o compagni di attività;
- promuovere la regolarità, privilegiando la continuità rispetto all'intensità;

Per molti pazienti, un approccio graduale e flessibile, che integri l'attività fisica nella routine quotidiana, è più efficace di programmi troppo intensivi.

Nel paziente dislipidemico a rischio cardiovascolare alto o molto alto, l'attività fisica non rappresenta semplicemente un complemento alla terapia farmacologica, ma una componente terapeutica fondamentale, capace di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari e di migliorare molti dei determinanti del rischio residuo.<sup>1-3</sup>

È necessario educare, motivare e personalizzare un percorso di attività fisica sicura ed efficace che può determinare un cambiamento sostanziale e sostenibile nella vita del paziente.

## Alimentazione

L'alimentazione rappresenta un determinante fondamentale del rischio cardiovascolare e un pilastro della gestione non farmacologica del paziente con dislipidemia.<sup>1-3</sup> I fattori dietetici influenzano lo sviluppo dell'aterosclerosi sia direttamente sia attraverso la modulazione dei principali fattori di rischio tradizionali, quali i livelli plasmatici dei lipidi, la pressione arteriosa e il metabolismo glucidico. Sebbene la relazione causale tra singoli nutrienti e rischio cardiovascolare sia spesso complessa da dimostrare, esistono evidenze consolidate che collegano determinati modelli alimentari a un miglioramento del profilo lipidico e a una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari.<sup>9</sup>

L'associazione tra alimentazione e rischio cardiovascolare è supportata da studi sperimentali che dimostrano come un elevato apporto di grassi saturi aumenti i livelli di colesterolo LDL e da numerose evidenze osservative e interventistiche che confermano il ruolo causale del colesterolo LDL (C-LDL) nell'aterosclerosi.<sup>1</sup> Tuttavia, l'interpretazione degli studi nutrizionali è complessa, poiché gli alimenti contengono molteplici nutrienti e la modifica di una singola componente comporta inevitabilmente variazioni dell'intero assetto dietetico, con effetti dipendenti dalla qualità dei nutrienti sostitutivi.<sup>9</sup>

Per questi motivi, la ricerca nutrizionale più recente si è orientata verso l'analisi dei modelli alimentari complessivi, piuttosto che dei singoli nutrienti.<sup>10</sup> In questo contesto, un'alimentazione caratterizzata da un elevato consumo di frutta, verdura non amidacea, legumi, cereali integrali, frutta secca, pesce, oli vegetali e latticini fermentati, associata a una riduzione dell'introito di carni rosse e processate, alimenti ricchi di carboidrati raffinati e sale, risulta coerentemente associata a un minor rischio di eventi cardiovascolari (Tabella 1).<sup>1,2</sup>

Un aspetto centrale delle raccomandazioni dietetiche riguarda la

**Tabella 1.** Caratteristiche di una dieta sana.

Adottare un modello alimentare basato più su vegetali e meno su animali
Gli acidi grassi saturi dovrebbero rappresentare <10% dell'apporto energetico totale, sostituendoli con PUFA, MUFA e carboidrati provenienti da cereali integrali
Gli acidi trans insaturi dovrebbero essere ridotti al minimo possibile, escludendo quelli provenienti da alimenti trasformati
<5 g di assunzione totale di sale al giorno
30-45 g di fibre al giorno, preferibilmente da cereali integrali
≥200 g di frutta al giorno (≥2-3 porzioni)
≥200 g di verdure al giorno (≥2-3 porzioni)
La carne rossa dovrebbe essere ridotta a un massimo di 350-500 g a settimana, in particolare la carne lavorata dovrebbe essere ridotta al minimo
Si consiglia il consumo di pesce 1-2 volte a settimana, in particolare quello grasso
30 g di noci non salate al giorno
Il consumo di alcol dovrebbe essere limitato a un massimo di 100 g a settimana
Le bevande zuccherate, come le bibite analcoliche e i succhi di frutta, sono sconsigliate
PUFA, acidi grassi polinsaturi; MUFA, acidi grassi monoinsaturi.

qualità dei grassi alimentari. L'eliminazione dei grassi trans rappresenta una misura prioritaria nella prevenzione cardiovascolare, in quanto il loro consumo è fortemente associato a un aumento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Per quanto concerne i grassi saturi, l'apporto dovrebbe essere inferiore al 10% dell'introito calorico totale e ulteriormente ridotto al di sotto del 7% nei soggetti con ipercolesterolemia.<sup>11</sup> Un eccessivo apporto lipidico totale, in particolare oltre il 35-40% delle calorie, è generalmente associato a un aumento dell'introito calorico e dei grassi saturi; al contrario, un'eccessiva restrizione dei grassi può favorire carenze di acidi grassi essenziali e di vitamina E e contribuire a una riduzione delle HDL. L'apporto lipidico dovrebbe pertanto derivare prevalentemente da grassi monoinsaturi e polinsaturi, sia della serie n-6 che n-3, principalmente di origine vegetale e dal pesce, senza che vi siano attualmente evidenze sufficienti per raccomandare un rapporto ottimale tra n-3 e n-6.<sup>11</sup>

Anche la componente glucidica della dieta richiede particolare attenzione. I carboidrati esercitano un effetto generalmente neutro sui livelli di LDL-C, ma un consumo eccessivo, soprattutto di carboidrati raffinati e zuccheri semplici, è associato a un aumento dei trigliceridi e a una riduzione delle HDL. L'apporto di carboidrati dovrebbe collocarsi preferibilmente tra il 45 e il 55% dell'introito energetico totale, range associato al minor rischio di mortalità.<sup>12</sup> In questo contesto, l'assunzione di fibre alimentari, in particolare solubili, presenti in legumi, frutta, verdura e cereali integrali, riveste un ruolo chiave grazie all'effetto ipocolesterolemizzante e alla capacità di attenuare gli effetti metabolici sfavorevoli delle diete ad alto contenuto di carboidrati.<sup>13</sup> Un apporto di 25-40 g/die di fibre totali, di cui almeno 7-13 g solubili, è efficace e ben tollerato nel controllo del profilo lipidico.<sup>12</sup>

L'assunzione di zuccheri aggiunti dovrebbe essere limitata a meno del 10% dell'energia totale, con indicazioni più restrittive nei soggetti con ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, diabete mellito o adiposità viscerale. In particolare, il consumo di bevande zuccherate dovrebbe essere fortemente scoraggiato in presenza di alterazioni del metabolismo lipidico.

Tra i modelli alimentari più studiati, la dieta mediterranea e la dieta DASH hanno dimostrato effetti favorevoli sui principali fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, la dieta mediterranea, caratterizzata da un elevato apporto di olio extravergine di oliva, ha mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari in studi osservazionali e trial randomizzati, sia in prevenzione primaria sia secondaria. Tali evidenze supportano l'adozione

di questo modello come riferimento nutrizionale nel paziente con dislipidemia.<sup>14</sup>

Nel paziente ad alto e molto alto rischio cardiovascolare, le modifiche alimentari devono essere applicate in modo sistematico e continuativo, ma considerate come parte di una strategia integrata. In questa popolazione, infatti, l'intervento dietetico, pur essendo essenziale per la riduzione del rischio globale e del rischio residuo, non è generalmente sufficiente a consentire il raggiungimento dei target lipidici raccomandati e deve essere affiancato precocemente a una terapia farmacologica evidence-based.<sup>1-3</sup>

## Interventi comportamentali

Oltre all'esercizio, altre abitudini legate allo stile di vita influenzano in maniera significativa il profilo lipidico e il rischio cardiovascolare complessivo.<sup>1-3</sup>

- i. Smettere di fumare: la sospensione del fumo determina aumenti rapidi e misurabili delle HDL, riduce l'ossidazione delle LDL e abbassa il rischio cardiovascolare molto più rapidamente di altri interventi. È prioritario in qualsiasi paziente dislipidemico.
- ii. Controllo del peso corporeo: anche una modesta riduzione del peso (5-10%) produce benefici su trigliceridi, HDL, pressione e glicemia. La perdita di peso non è un prerequisito per iniziare l'attività fisica, ma spesso ne è una conseguenza naturale.
- iii. Riduzione dell'alcol: il consumo moderato può talvolta associarsi a un modesto aumento delle HDL, ma nei pazienti ad alto rischio l'evidenza complessiva suggerisce prudenza, perché l'alcol aumenta trigliceridi, apporto calorico e rischio di fibrillazione atriale. È indicato limitarlo significativamente o eliminarlo.
- iv. Igiene del sonno e gestione dello stress: sebbene spesso trascurati, gli aspetti legati al sonno e allo stress cronico influenzano peso, metabolismo glucidico e infiammazione. Promuovere un adeguato riposo e tecniche di gestione dello stress (respirazione, meditazione, attività piacevoli) può avere un impatto positivo sul rischio globale.

## Nutraceutici e supplementi dietetici

Nella gestione non farmacologica della dislipidemia, particolare attenzione è spesso rivolta all'impiego di nutraceutici e supplementi dietetici. Tuttavia, le più recenti evidenze scientifiche e le raccoman-

dazioni delle linee guida internazionali invitano a un uso prudente e selettivo di tali prodotti, soprattutto nei pazienti ad alto e molto alto rischio cardiovascolare.

Al di là delle raccomandazioni nutrizionali già discusse, è opportuno distinguere il ruolo della sana alimentazione da quello delle supplementazioni dietetiche. Sebbene un modello alimentare equilibrato, coerente con la dieta mediterranea, sia associato a benefici sul profilo lipidico e sul rischio cardiovascolare globale, tali effetti non possono essere automaticamente estesi all'impiego di nutraceutici o integratori alimentari.<sup>1-3</sup>

Tra i nutraceutici più utilizzati, il riso rosso fermentato ha mostrato un effetto ipocolesterolemizzante in alcune preparazioni specifiche, grazie al contenuto di monacoline, strutturalmente simili alle statine. Tuttavia, le linee guida ESC/EAS 2019 sottolineano come manchino dati solidi sugli outcome cardiovascolari e sulla sicurezza a lungo termine.<sup>3</sup>

Inoltre, nel giugno 2022 l'Unione Europea ha vietato la commercializzazione di integratori contenenti  $\geq 3$  mg/die di monacoline, limitando fortemente l'utilizzo clinico di questi prodotti e riducendone, di fatto, l'efficacia ipolipemizzante.

Anche la supplementazione con acidi grassi polinsaturi omega-3 non ha dimostrato benefici consistenti sulla riduzione del colesterolo LDL o del rischio cardiovascolare. Studi recenti, tra cui il trial OMEMI, non hanno evidenziato una riduzione degli eventi clinici in pazienti anziani post-infarto senza ipertrigliceridemia significativa.<sup>15</sup> Fa eccezione l'icosapent etile purificato ad alte dosi, utilizzato come farmaco nel trattamento dell'ipertrigliceridemia, che non rientra però nel contesto degli integratori alimentari.

Il trial SPORT ha ulteriormente chiarito i limiti delle supplementazioni dietetiche: in soggetti a rischio cardiovascolare aumentato, nessun nutraceutico (olio di pesce, cannella, aglio, curcuma, fitosteroli o riso rosso fermentato) ha determinato una riduzione significativa del colesterolo LDL rispetto al placebo, mentre la rosuvastatina a basso dosaggio ha mostrato una chiara superiorità.<sup>16</sup>

I fitosteroli, pur riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo e abbassando il C-LDL di circa il 10% a dosi di 2 g/die, non hanno dimostrato un beneficio sugli outcome cardiovascolari e il loro ruolo resta limitato a contesti selezionati.

Alla luce delle evidenze disponibili e dei dati pubblicati dopo il 2019, le linee guida più recenti non raccomandano l'uso routinario di nutraceutici o supplementazioni vitaminiche prive di comprovata efficacia e sicurezza per la riduzione del rischio di ASCVD, ribadendo che tali interventi non possono sostituire le terapie farmacologiche *evidence-based* nei pazienti a rischio elevato.<sup>3</sup>

Nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto, l'impiego di nutraceutici e supplementi dietetici non trova un razionale clinico solido. In questa popolazione, caratterizzata da un rischio residuo elevato, l'obiettivo terapeutico prioritario è il raggiungimento dei target lipidici raccomandati mediante terapie farmacologiche con comprovata efficacia sugli outcome cardiovascolari. Le supplementazioni dietetiche, in assenza di evidenze di beneficio clinico e di sicurezza a lungo termine, non devono essere considerate un'alternativa né un rinvio alla terapia ipolipemizzante farmacologica.<sup>3</sup>

## Bibliografia

1. 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.
2. Mach F, Baigent C, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
3. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-78.
4. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62.
5. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17-96.
6. Eijssvogels TMH, Molossi S, Lee DC, et al. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:316-29.
7. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: what kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health* 2011;32:349-65.
8. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19: 1333-56.
9. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ* 2018;361:k2139.
10. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2016;37:1079-81.
11. Chen M, Li Y, Sun Q, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;104: 1209-17.
12. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
13. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
14. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 1999;34:472-7.
15. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2021;143:528-39.
16. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, et al. Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1-12.

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2026  
Licensee PAGEPress, Italy

## Terapie farmacologiche: evidenze e nuovi scenari

Andrea Maresca

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria; Geriatria, Ospedale Sant'Anna ASST Lariana, Como, Italia

Corrispondente: E-mail: andrea.maresca@uninsubria.it

### Statine: efficacia e sicurezza

Le statine rappresentano la terapia cardine nella gestione della dislipidemia, in particolare nei pazienti ad alto e molto alto rischio cardiovascolare, grazie alla loro comprovata capacità di ridurre in modo sostanziale gli eventi cardiovascolari maggiori. La loro efficacia è stata ampiamente dimostrata da grandi meta-analisi e studi randomizzati, in cui la riduzione delle lipoproteine aterogene si traduce in un beneficio clinico significativo.<sup>1,2</sup> Il meccanismo d'azione delle statine consiste nell'inibizione competitiva dell'enzima HMG-CoA reduttasi, che riduce la sintesi epatica di colesterolo e induce un aumento dell'espressione dei recettori LDL sulla superficie degli epatociti, incrementando la clearance delle particelle di lipoproteine a bassa densità (LDL) circolanti. Questa azione primaria comporta una riduzione dose-dipendente del colesterolo LDL (LDL-C), tipicamente compresa tra il 30% e il 55%, che costituisce il principale bersaglio terapeutico nella prevenzione della malattia aterosclerotica.

La relazione tra riduzione del LDL-C e riduzione degli eventi cardiovascolari è stata definita in modo robusto dalla collaborazione CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), che ha dimostrato come ogni decremento di 1 mmol/L (circa 39 mg/dL) di LDL-C sia associato a una riduzione relativa del 22-23% del rischio di eventi coronarici maggiori e di circa il 20% del rischio di eventi vascolari maggiori.<sup>1,2</sup> Ciò è vero in tutte le classi di rischio, ma assume particolare importanza nei pazienti ad alto e molto alto rischio, in cui l'obiettivo delle linee guida è duplice: raggiungere valori molto bassi di LDL-C e ottenere una riduzione  $\geq 50\%$  rispetto ai livelli basali. Le evidenze mostrano infatti che, nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata, ridurre il LDL-C ben al di sotto dei 70 mg/dL – fino ai valori raccomandati di <55 mg/dL dalle linee guida *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* – consente una riduzione addizionale degli eventi ischemici, specialmente negli individui con storia di eventi ripetuti o progressione aterosclerotica documentata.

Oltre alla riduzione delle LDL, le statine esercitano effetti benefici sulla biologia vascolare che vanno oltre la riduzione di LDL-C. Questi effetti includono una diminuzione dell'infiammazione sistemica attraverso la riduzione dei livelli di proteina C-reattiva (CRP), un miglioramento della funzione endoteliale con aumento della disponibilità di ossido nitrico, una riduzione dello stress ossidativo e un'azione stabilizzante sulla placca aterosclerotica mediante la diminuzione del contenuto lipidico della placca stessa e l'aumento dello spessore del cappuccio fibroso. Anche se buona parte di questi fenomeni è probabilmente mediata indirettamente dalla riduzione delle

particelle apoB-aterogene, rimane evidente che la terapia con statine gioca un ruolo importante nel rimodellamento della placca e nel rallentamento della progressione aterosclerotica.

Numerosi studi di imaging coronarico, inclusi quelli basati su *intravascular ultrasound*, hanno mostrato che l'uso di statine ad alta intensità può indurre una regressione della placca aterosclerotica. In alcune popolazioni particolari, come nei pazienti con sindrome coronarica acuta, l'uso precoce e intensivo di atorvastatina o rosuvastatina ha dimostrato di ridurre rapidamente l'infiammazione intrapacca, migliorare gli indici di stabilità della placca e ridurre la progressione delle lesioni vulnerabili. L'importanza clinica di questo fenomeno è ulteriormente confermata dal fatto che la riduzione precoce e marcata del LDL-C nelle prime settimane dopo un infarto è associata a una riduzione degli eventi ricorrenti.

Per quanto riguarda la sicurezza, le statine sono tra i farmaci più studiati e con uno dei profili di tollerabilità migliori nella pratica clinica. La maggior parte degli effetti avversi attribuiti alle statine è di lieve entità e spesso reversibile con la riduzione della dose o con il passaggio a una molecola differente. Le mialgie, il più comune effetto indesiderato, hanno una prevalenza modesta nella popolazione reale e raramente sono associate a un aumento della creatinina (CK). La rabdomiolisi, spesso percepita come rischio significativo, è invece estremamente rara e di solito correlata a interazioni farmacologiche, dosaggi eccessivi o condizioni predisponenti. Il rischio di epatotoxicità significativa è basso, e gli aumenti delle transaminasi sono solitamente transitori. Inoltre, l'associazione tra statine e rischio di diabete di nuova insorgenza, pur evidenziata in grandi studi clinici, non rappresenta una controindicazione al trattamento: i benefici cardiovascolari superano ampiamente il rischio assoluto, soprattutto nei pazienti ad alto rischio.

Un elemento fondamentale nella strategia terapeutica riguarda gli obiettivi lipidici. Le linee guida attuali fissano target stringenti per i pazienti ad alto e molto alto rischio: LDL-C <70 mg/dL e <55 mg/dL rispettivamente, insieme a una riduzione superiore al 50% rispetto ai valori iniziali. Le statine ad alta intensità, come atorvastatina 40-80 mg e rosuvastatina 20-40 mg, rappresentano la prima scelta per raggiungere tali obiettivi. Tuttavia, molti pazienti non raggiungono i target, sia per risposta biologica non ottimale sia per intolleranza parziale. In queste situazioni, le linee guida raccomandano l'associazione precoce con ezetimibe o, nei casi più complessi, con inibitori di PCSK9. È sempre più evidente che la strategia terapeutica ottimale nei pazienti ad alto rischio non consiste nel perseguire un approccio graduale, ma nel ricorrere già dall'inizio a terapie combinate al fine di ottenere una riduzione rapida, profonda e sostenibile delle LDL, minimizzando il rischio residuo.

## Ezetimibe, inibitori PCSK9, acido bempedoico

La gestione del paziente dislipidemico ad alto e molto alto rischio cardiovascolare richiede sempre più spesso l'impiego di terapie aggiuntive alle statine, in quanto una quota significativa di pazienti non raggiunge i valori raccomandati di LDL-C nonostante l'uso di statine ad alta intensità. Le ragioni di questo fenomeno includono una risposta farmacodinamica interindividuale variabile, la presenza di livelli molto elevati di LDL-C basale, l'intolleranza parziale alle statine e l'elevato rischio residuo dei pazienti con malattia aterosclerotica avanzata. In questo contesto si inseriscono tre classi fondamentali di farmaci non statinici: ezetimibe, inibitori di PCSK9 e acido bempedoico. Ognuno di questi agenti agisce attraverso un meccanismo d'azione distinto e complementare, e la loro introduzione ha modificato profondamente la strategia terapeutica orientata alla riduzione intensiva delle lipoproteine aterogene.

Ezetimibe è un inibitore selettivo della proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), localizzata sulla membrana degli enterociti del tenue e deputata all'assorbimento del colesterolo. La sua inibizione determina una marcata riduzione dell'assorbimento del colesterolo sia di origine dietetica sia biliare, con conseguente diminuzione dell'afflusso di colesterolo al fegato e *upregulation* compensatoria dei recettori LDL. Il risultato è una riduzione del LDL-C compresa tra il 18% e il 22% in monoterapia e superiore quando associato a una statina, configurandosi come terapia di prima scelta in aggiunta alle statine. Le evidenze cliniche mostrano che l'associazione di ezetimibe con una statina consente di ottenere riduzioni additive e clinicamente rilevanti del rischio cardiovascolare. Lo studio IMPROVE-IT dimostra che, nei pazienti con sindrome coronarica acuta, l'aggiunta di ezetimibe a simvastatina comporta una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori.<sup>3</sup> Ezetimibe presenta un profilo di sicurezza estremamente favorevole, con rarissima incidenza di effetti collaterali significativi. La terapia combinata statina-ezetimibe deve essere considerata non come un'opzione secondaria, ma come una strategia preferenziale in tutti i pazienti che necessitano di riduzioni intense del LDL-C.

Un ulteriore passo avanti nella terapia ipolipemizzante è rappresentato dagli inibitori PCSK9, che hanno modificato radicalmente la gestione del paziente ad alto rischio. PCSK9 è una proteina coinvolta nella degradazione dei recettori LDL, e la sua inibizione, tramite anticorpi monoclonali come evolocumab e alirocumab, consente un incremento significativo dei recettori LDL disponibili sulla superficie epatica. Questo meccanismo si traduce in una riduzione del LDL-C di circa il 50-60% oltre alla riduzione ottenuta con statina ed ezetimibe, permettendo di raggiungere i livelli raccomandati dalle linee guida anche nei pazienti più complessi. Il trial FOURIER, con evolocumab, ha dimostrato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori di circa il 15%, con un abbassamento del LDL-C a valori prossimi a 30 mg/dL, senza aumento degli eventi avversi, inclusi quelli neurocognitivi.<sup>4</sup> Lo studio ODYSSEY OUTCOMES, con alirocumab, ha confermato la riduzione del 15% dei MACE nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta, mostrando inoltre un beneficio in termini di mortalità totale in alcuni sottogruppi.<sup>5</sup> Entrambi gli studi hanno ridefinito il concetto di "LDL-C target": non solo è sicuro raggiungere valori molto bassi, ma questi valori sono associati a una riduzione ulteriore del rischio di eventi ischemici, rafforzando l'approccio terapeutico basato sul principio "*the lower, the better*".

Va segnalata inoltre l'efficacia degli inibitori PCSK9 nella riduzione della lipoproteina(a) [Lp(a)], con una diminuzione del 20-

30%, fenomeno clinicamente rilevante perché la Lp(a) rappresenta un fattore di rischio genetico e indipendente di malattia cardiovascolare. L'uso degli inibitori PCSK9 è particolarmente indicato in pazienti con malattia aterosclerotica documentata, con eventi CV ricorrenti, con intolleranza alle statine o con ipercolesterolemia familiare omo ed eterozigote.<sup>6-9</sup> La loro sicurezza è stata ampiamente confermata: gli eventi avversi sono rari e generalmente lievi, limitati essenzialmente a reazioni locali al sito di iniezione. Nessun aumento significativo di diabete, patologie muscolari o neurocognitive è stato rilevato nei grandi trial.<sup>10</sup>

L'acido bempedoico rappresenta un ulteriore progresso nella gestione dei pazienti ipercolesterolemici, specialmente in coloro che presentano intolleranza parziale o totale alle statine. Si tratta di un inibitore dell'ATP-citrato liasi, un enzima situato a monte della HMG-CoA reductasi nella via biosintetica del colesterolo. Il farmaco è attivato esclusivamente a livello epatico grazie alla presenza dell'enzima specifico ACSVL1, assente nel tessuto muscolare; questo conferisce al bempedoico un vantaggio clinico importante, riducendo drasticamente il rischio di mialgia o miopatia. La sua azione porta a una riduzione del LDL-C del 18-25% a seconda che sia in associazione a statina o nei pazienti ad essa intolleranti; in associazione fissa con ezetimibe si assiste ad una riduzione di LDL-C del 38%. I trial CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom, CLEAR Serenity e CLEAR Tranquillity hanno confermato l'efficacia del bempedoico nella riduzione del LDL-C e della CRP ad alta sensibilità, suggerendo un potenziale ruolo anti-infiammatorio.<sup>11-13</sup> Lo studio CLEAR Outcomes ha valutato l'effetto dell'acido bempedoico su esiti cardiovascolari maggiori rispetto al placebo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare con intolleranza alle statine o non in grado di assumerle. I risultati hanno mostrato che il trattamento con acido bempedoico ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (composito di morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione) rispetto al placebo, insieme a una riduzione del LDL-C di circa il 21%.<sup>14</sup>

Per quanto riguarda la sicurezza, l'acido bempedoico presenta un profilo complessivamente buono, con alcuni effetti avversi specifici da monitorare: l'aumento dell'uricemia e il conseguente rischio di gotta, con incidenza comunque molto bassa (rispettivamente 2,1% e 1,4% negli studi registrativi e un aumento di acido urico a 6 mesi, rispetto al basale, di 0,7 punti, nello studio CLEAR Outcomes). Nonostante ciò, la tollerabilità complessiva è elevata e il farmaco rappresenta una valida opzione nei pazienti che non possono utilizzare le statine. Le linee guida più recenti prevedono l'impiego del bempedoico come terapia aggiuntiva alla combinazione statina-ezetimibe o, nei casi di intolleranza, come trattamento alternativo per ottenere riduzioni aggiuntive di LDL.

Nel complesso, ezetimibe, inibitori di PCSK9 e acido bempedoico costituiscono l'asse fondamentale della terapia non statinica per la riduzione del LDL-C nei pazienti ad alto e molto alto rischio cardiovascolare. Le tre classi farmacologiche presentano differenze sostanziali nel meccanismo d'azione ma condividono l'obiettivo di ottenere una riduzione più profonda e completa delle lipoproteine aterogene. Le linee guida attuali sostengono l'impiego sequenziale e sinergico di queste terapie, con una strategia che privilegia non più un approccio graduale, ma un intervento combinato precoce nei pazienti con livelli molto elevati di rischio. L'introduzione degli anti-PCSK9 e dell'acido bempedoico ha ampliato la capacità clinica di gestire i pazienti con rischio elevatissimo o con intolleranza alle statine, riducendo significativamente la distanza tra i valori lipidici reali e quelli ideali secondo le raccomandazioni internazionali.

## Farmaci per l'ipertrigliceridemia: fibrati, omega-3, pemafibrato

L'ipertrigliceridemia rappresenta una componente cruciale del rischio cardiovascolare residuo nei pazienti con dislipidemia mista, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica o obesità viscerale. Sebbene l'attenzione clinica si sia tradizionalmente concentrata sulle LDL, negli ultimi anni è emerso con chiarezza che anche le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL) e i loro *remnant* contribuiscono significativamente al processo aterosclerotico, poiché contengono particelle apoB in grado di penetrare la parete vascolare e promuovere infiammazione, disfunzione endoteliale e progressione della placca. Le revisioni cliniche disponibili sottolineano come i TRL elevati siano un marker importante di rischio aterosclerotico residuo, nonostante un controllo ottimale del LDL-C ottenuto con statine e terapie complementari. In tale scenario, i fibrati, gli acidi grassi omega-3 e i nuovi modulatori selettivi del recettore PPAR- $\alpha$ , come il pemafibrato, assumono un ruolo centrale nella gestione dei pazienti ad alto e molto alto rischio cardiovascolare.

I fibrati rappresentano la classe storica di farmaci dedicata specificamente alla riduzione dei TRL. Essi agiscono come agonisti del recettore nucleare PPAR- $\alpha$ , promuovendo un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi, una maggiore espressione della lipoprotein lipasi, una riduzione della produzione epatica di VLDL e un incremento del catabolismo delle lipoproteine ricche in TRL. Attraverso questi meccanismi combinati, i fibrati inducono una riduzione dei TRL generalmente compresa tra il 30% e il 50% e un aumento dell'HDL-C del 5-15%. Il beneficio clinico dei fibrati è particolarmente evidente nei pazienti con dislipidemia aterogena, caratterizzata da TRL elevati, HDL-C basso e presenza di LDL piccole e dense, tipiche delle condizioni di insulino-resistenza. In questi pazienti, l'uso dei fibrati si associa a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, come dimostrato da studi storici quali il VA-HIT e il FIELD, sebbene i benefici siano meno consistenti nei pazienti senza tale fenotipo metabolico.<sup>15,16</sup>

Per quanto riguarda la sicurezza, i fibrati presentano un profilo generalmente favorevole, ma richiedono cautela quando vengono utilizzati in associazione alle statine. Il gemfibrozil può aumentare il rischio di miopatia se combinato con statine, mentre il fenofibrato è considerato più sicuro e può essere associato alle statine in pazienti selezionati con TRL persistentemente elevati. È necessario monitorare la funzione renale nei pazienti trattati con fenofibrato, soprattutto in presenza di insufficienza renale lieve o moderata. Nonostante queste considerazioni, nei pazienti con TRL molto elevati (>500 mg/dL) il ricorso ai fibrati rappresenta una priorità anche per la prevenzione della pancreatite acuta, oltre che per la riduzione del rischio aterosclerotico.

Gli acidi grassi omega-3 (PUFA n-3), in particolare acido eicosapentaenoico (EPA) e DHA, costituiscono un'altra classe di interventi terapeutici rilevanti nella gestione dell'ipertrigliceridemia. Gli omega-3 esercitano molteplici effetti benefici, tra cui una riduzione dei TRL del 20-30% attraverso la diminuzione della sintesi epatica delle VLDL e un aumento della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. EPA possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-ossidative che contribuiscono alla riduzione del rischio residuo. Le evidenze cliniche mostrano che EPA e DHA differiscono nei loro effetti: mentre DHA può incrementare leggermente il LDL-C in alcune formulazioni, EPA puro non altera il LDL-C ed esercita effetti stabilizzanti sulla placca aterosclerotica.<sup>17,18</sup> Questo ha portato allo sviluppo di formulazioni arricchite di EPA per scopi cardiovascolari.

L'icosapent etile è un estere etilico altamente purificato dell'EPA, indicato nel trattamento delle ipertrigliceridemie. Il farmaco riduce la sintesi epatica dei TRL e la secrezione delle lipoproteine ricche in TRL, con un effetto neutro sui livelli di LDL-C grazie all'assenza di DHA. La sua efficacia clinica e il beneficio cardiovascolare sono stati confermati dallo studio REDUCE-IT, che ha dimostrato una riduzione relativa del 25% degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio con ipertrigliceridemia persistente in terapia con statine, trattati con icosapent etile alla dose di 4 g/die rispetto al placebo.<sup>19</sup>

L'intervento sui TRL è fondamentale soprattutto nei pazienti diabetici e nei soggetti con dislipidemia mista. Gli omega-3 rappresentano dunque un'opzione terapeutica rilevante nei pazienti che non raggiungono i target di trigliceridi nonostante interventi sullo stile di vita e trattamento farmacologico ottimale.

Il pemafibrato, infine, rappresenta un'importante innovazione nella gestione dell'ipertrigliceridemia e del rischio residuo. Si tratta di un modulatore selettivo del recettore PPAR- $\alpha$  (SPPARM $\alpha$ ), sviluppato per ottenere una maggiore specificità d'azione rispetto ai fibrati tradizionali, riducendo gli effetti collaterali e migliorando l'efficacia terapeutica. Il pemafibrato modula selettivamente i geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi, promuovendo una riduzione dei trigliceridi fino al 45-50%, una diminuzione significativa delle VLDL ricche in apoB e un miglioramento dei marker metabolici associati al rischio aterosclerotico. Le sue proprietà SPPARM $\alpha$  potrebbero consentire un profilo di sicurezza superiore rispetto ai fibrati tradizionali, con minori rischi epatici, renali e muscolari.

Nel complesso, i fibrati, gli omega-3 e il pemafibrato rappresentano strumenti importanti nella gestione dell'ipertrigliceridemia e della dislipidemia aterogena. Le linee guida e le review disponibili concordano nel considerare il trattamento dei trigliceridi non solo come un obiettivo secondario, ma come un intervento essenziale per ridurre il rischio cardiovascolare residuo in popolazioni ad alto rischio. L'integrazione di queste terapie, selezionate in base al profilo clinico del paziente, alla presenza di diabete e al fenotipo metabolico, consente di ottimizzare il controllo dei lipidi aterogeni e di ridurre il rischio di progressione aterosclerotica, completando l'azione delle statine e delle altre terapie dedicate al LDL-C.

## Terapie emergenti: inclisiran e antisenso anti-lipoproteina(a)

Le terapie emergenti nel trattamento delle dislipidemie rappresentano uno dei progressi più significativi degli ultimi anni nella prevenzione cardiovascolare, in particolare nei pazienti a rischio molto alto che, nonostante un trattamento ottimale, presentano livelli non adeguatamente controllati di LDL-C o una quota significativa di rischio residuo legata alla Lp(a). Sebbene la terapia combinata con statina ad alta intensità, ezetimibe e inibitori di PCSK9 abbia ampliato in modo sostanziale la capacità di raggiungere target lipidici molto bassi, una parte importante dei pazienti continua a mostrare un rischio residuo consistente. In questo contesto si collocano due classi farmacologiche innovative: inclisiran, un *small interfering RNA* (siRNA) che agisce attraverso l'interferenza dell'RNA modulando l'espressione epatica di PCSK9, e gli oligonucleotidi antisenso diretti contro l'apolipoproteina(a), molecole sviluppate specificamente per ridurre la Lp(a), un fattore di rischio genetico e indipendente.

Inclisiran rappresenta una nuova frontiera nel trattamento dell'ipercolesterolemia grazie al suo meccanismo d'azione basato sul silenziamento genico. Il farmaco è un siRNA somministrato per via sottocutanea e progettato per legarsi all'mRNA epatico codificante

PCSK9, inducendone la degradazione tramite il complesso RISC (*RNA-induced silencing complex*). Inibendo la sintesi epatica di PCSK9, inclisiran aumenta la disponibilità dei recettori LDL sulla superficie degli epatociti, incrementando in modo significativo la clearance delle particelle LDL. Ciò determina una riduzione stabile e prolungata del LDL-C, pari a circa il 50% rispetto al basale, effetto che si mantiene con un'unica somministrazione ogni sei mesi dopo il ciclo iniziale. L'efficacia di inclisiran è caratterizzata da una straordinaria stabilità nel tempo, con fluttuazioni minime tra un controllo e l'altro, grazie alla sua azione intracellulare prolungata.

I trial clinici ORION-9, ORION-10 e ORION-11 hanno confermato l'efficacia e la sicurezza del farmaco.<sup>20,21</sup> Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, inclisiran ha prodotto riduzioni del LDL-C sovrapponibili a quelle osservate nella popolazione generale a rischio elevato, dimostrando la sua utilità anche in una condizione genetica difficile da trattare. Nella popolazione con malattia aterosclerotica documentata, inclisiran ha determinato riduzioni significative non solo del LDL-C, ma anche dei livelli di PCSK9 circolanti, senza evidenziare effetti collaterali rilevanti. Gli eventi avversi sono stati rari e per lo più rappresentati da lievi reazioni al sito di iniezione, senza aumento del rischio di miopatia, epatotossicità, complicanze renali o eventi neurocognitivi.

Il ruolo clinico di inclisiran è particolarmente rilevante nei pazienti con scarsa aderenza terapeutica, una condizione molto frequente nella pratica clinica e spesso sottovalutata. La possibilità di garantire una riduzione costante e prolungata del LDL-C con sole due somministrazioni annuali rappresenta un significativo vantaggio logistico e terapeutico. Inoltre, inclisiran trova impiego nei pazienti che, nonostante la terapia combinata ottimale con statina ed ezetimibe, non raggiungono i target di LDL-C raccomandati (<55 mg/dL nei pazienti a rischio molto alto). Le linee guida inseriscono inclisiran tra le opzioni emergenti particolarmente promettenti, in attesa dei dati definitivi sugli *outcome* cardiovascolari, attesi dai trial in corso.

Accanto alla necessità di controllare il LDL-C in modo sempre più rigoroso, negli ultimi anni ha assunto crescente importanza la gestione dei livelli elevati di Lp(a), riconosciuta come fattore causale di malattia cardiovascolare. La Lp(a) è una lipoproteina costituita da una particella LDL unita all'apolipoproteina(a), la cui struttura altamente omologa al plasminogeno conferisce proprietà pro-aterogene e pro-trombotiche. Livelli elevati di Lp(a) rappresentano un rischio significativo indipendente, anche in soggetti con LDL-C ben controllato. Poiché la Lp(a) è quasi interamente determinata geneticamente, gli approcci tradizionali — statine, ezetimibe, fibrati, niacina — non sono efficaci nel ridurre questo parametro, ad eccezione di una modesta riduzione ottenibile con gli inibitori PCSK9.

Gli oligonucleotidi antisenso diretti contro l'apolipoproteina(a), come pelacarsen (in fase avanzata di sviluppo), rappresentano un intervento terapeutico mirato e altamente innovativo.<sup>22</sup> Questi agenti si legano all'mRNA epatico codificante apo(a), impedendone la traduzione e riducendo così in modo drastico la produzione epatica della lipoproteina. Le review disponibili evidenziano come tali farmaci siano in grado di ridurre la Lp(a) dell'80-90%, un risultato di portata clinica eccezionale considerando la mancanza di trattamenti efficaci. I dati preliminari riportati mostrano un profilo di sicurezza molto favorevole, con effetti collaterali generalmente lievi e limitati a reazioni locali al sito di iniezione. È in corso lo studio di outcome cardiovascolari Lp(a)-HORIZON, che rappresenterà un punto di svolta nella comprensione dell'impatto clinico della riduzione intensiva della Lp(a) sulla prevenzione degli eventi aterotrombotici.<sup>23</sup>

Il ruolo clinico degli antisenso anti-Lp(a) è particolarmente rilevante nei soggetti con livelli di Lp(a) elevati, in genere superiori a 50

mg/dL, e nei pazienti con malattia aterosclerotica progressiva nonostante il raggiungimento dei target di LDL-C. Questi individui includono spesso pazienti con sindrome coronarica precoce, storia familiare di malattia cardiovascolare, stenosi aortica calcifica o eventi ricorrenti nonostante terapia intensiva.<sup>24</sup> La disponibilità di tali agenti cambierà significativamente il paradigma terapeutico della prevenzione cardiovascolare, offrendo per la prima volta un intervento specifico sui livelli di Lp(a), un fattore di rischio genetico finora non modificabile.

Nel complesso, inclisiran e gli antisenso anti-Lp(a) rappresentano l'avanguardia della terapia lipidica moderna, espandendo le possibilità di ottenere un controllo completo dei principali determinanti lipoproteici del rischio cardiovascolare. Mentre inclisiran si colloca come alternativa o complemento ai trattamenti esistenti per la riduzione del LDL-C, gli antisenso anti-Lp(a) rispondono a un bisogno terapeutico sinora insoddisfatto. Considerando le evidenze disponibili e l'evoluzione delle linee guida, queste terapie emergenti sono destinate a diventare, nei prossimi anni, parte integrante dell'armamentario clinico per la prevenzione cardiovascolare nei pazienti ad altissimo rischio.

## Bibliografia

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY OUTCOMES). *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
6. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in peripheral artery disease: insights from FOURIER. *Circulation* 2018;137:338-50.
7. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: GLAGOV trial. *JAMA* 2016;316:2373-84.
8. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA-B). *Lancet* 2015;385:341-50.
9. Koskinas KC, Zanchin T, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol in acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2452-62.
10. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL cholesterol concentrations with evolocumab: prespecified analysis of FOURIER. *Lancet* 2017;390:1962-71.
11. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to maximally tolerated statins: CLEAR Harmony trial. *N Engl J Med* 2019;380:1022-32.

12. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid in hypercholesterolemia: CLEAR Wisdom. *Lancet* 2019;393:2195-207.
13. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ES, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins in patients with hypercholesterolemia (CLEAR Serenity, CLEAR Tranquility). *JAMA* 2019;322:1780-8.
14. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan B et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-64.
15. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of fenofibrate on cardiovascular events in type 2 diabetes (FIELD). *Lancet* 2005;366: 1849-61.
16. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. VA-HIT Trial: gemfibrozil and reduction of coronary events. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
17. Sherratt SCR, Libby P, Dawoud H, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial nitric oxide bioavailability via changes in protein expression during inflammation. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e034076.
18. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, Mason RP. Biological rationale for disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2022;182: 102450.
19. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
20. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol (ORION-10 and ORION-11). *N Engl J Med* 2020;382:1507-19.
21. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran in heterozygous familial hypercholesterolemia (ORION-9). *N Engl J Med* 2020;382:1520-30.
22. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;382:244-55.
23. Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, et al. Design and rationale of Lp(a)HORIZON Trial: assessing the effect of lipoprotein(a) lowering with pelacarsen on major cardiovascular events in patients with CVD and elevated Lp(a). *Am Heart J* 2025;287:1-9.
24. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and risk of coronary disease, stroke, mortality: meta-analysis of 126,634 participants. *JAMA* 2009;302:412-23.

---

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

## Algoritmo terapeutico

Andrea Maresca

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria; Geriatria, Ospedale Sant'Anna ASST Lariana, Como, Italia

Corrispondente: E-mail: andrea.maresca@uninsubria.it

Nell'ultimo decennio, la disponibilità di nuove classi terapeutiche ha reso necessario lo sviluppo di algoritmi terapeutici aggiornati in grado di indirizzare il clinico verso strategie ottimali per specifici profili di rischio. Parhofer *et al.* propongono un insieme strutturato di algoritmi volti a semplificare e rendere omogenea la gestione dell'ipercolesterolemia utilizzando un approccio decisionale basato su rischio cardiovascolare, livelli basali di colesterolo LDL (LDL-C) e risposta ai trattamenti precedenti.<sup>1</sup>

Gli algoritmi proposti da Parhofer *et al.* si fondano su due principi fondamentali. Il primo è che la riduzione dell'LDL-C comporta una riduzione proporzionale del rischio cardiovascolare, con un decremento relativo stimato di circa il 23% per ogni riduzione di 1 mmol/L ( $\approx 38$  mg/dL) di LDL-C. Questo effetto è coerente tra differenti classi farmacologiche, inclusi inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), ezetimibe, acido bempedoico e inibitori di PCSK9. Il secondo principio è che l'obiettivo terapeutico deve essere personalizzato sulla base del rischio cardiovascolare totale, come indicato dalle linee guida European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) e dai sistemi SCORE2 e SCORE2-OP. Poiché il rischio non è linearmente sovrapponibile tra differenti fasce d'età o categorie cliniche, l'algoritmo propone percorsi terapeutici calibrati sui livelli basali di LDL-C e sulla stratificazione del rischio.

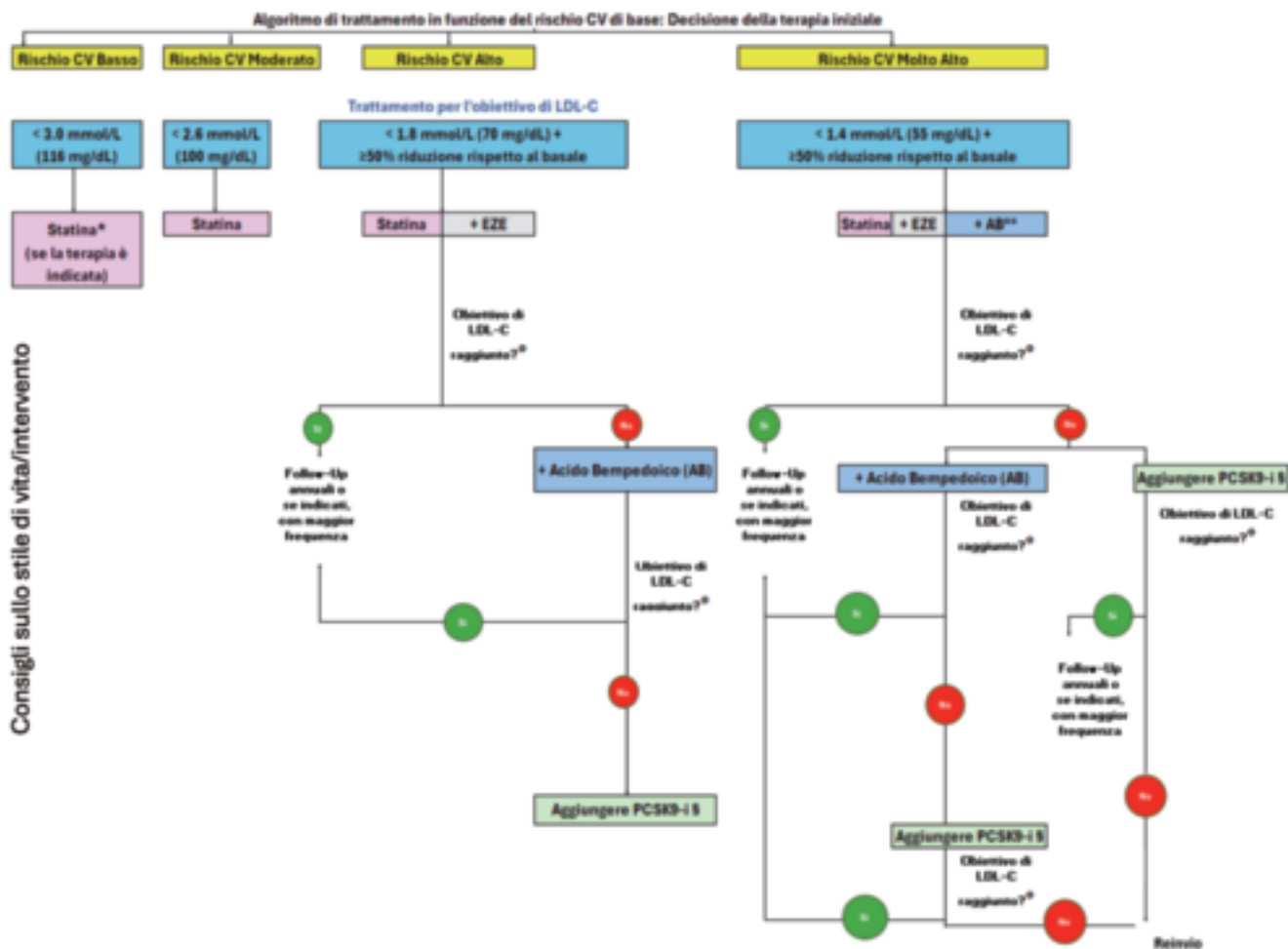
Infine, un ulteriore razionale è rappresentato dall'importanza della tempistica: il documento sottolinea che una riduzione precoce e sostenuta dell'LDL-C produce un beneficio cumulativo maggiore rispetto a interventi gradualmente e ritardati, concetto coerente con l'idea di "cholesterol burden".

Gli algoritmi condividono una struttura comune basata su quattro elementi centrali: livello basale di LDL-C, intensità della terapia ipolipemizzante, *stepwise escalation* e monitoraggio precoce della risposta terapeutica. Il livello di LDL-C al momento della prima valutazione rappresenta un parametro decisivo per scegliere se iniziare una monoterapia o una combinazione terapeutica. Valori molto elevati di LDL-C ( $>160$ - $190$  mg/dL) indicano già alla diagnosi la necessità di una combinazione terapeutica "upfront".

La struttura *stepwise* prevede una sequenza standardizzata: statina ad alta intensità come intervento iniziale, aggiunta di ezetimibe in caso di mancato raggiungimento del target, e successivo impiego di inibitori di PCSK9 come ulteriore livello terapeutico.

Il monitoraggio deve essere effettuato a 4-6 settimane dopo un evento acuto e nei pazienti in condizioni stabili entro  $8\pm 4$  settimane. Questo controllo ravvicinato consente di valutare precocemente la risposta al trattamento, prevenendo l'inerzia terapeutica e ottimizzando la gestione clinica. La combinazione terapeutica precoce rappresenta una delle principali innovazioni proposte dagli algoritmi: evidenze provenienti da registri europei dimostrano che solo una minoranza di pazienti ad alto rischio raggiunge gli obiettivi raccomandati quando trattata con sola monoterapia. Gli algoritmi di Parhofer *et al.* distinguono quattro scenari clinici principali: rischio basso-moderato, rischio alto, rischio molto alto e intolleranza completa o parziale alle statine. Nei pazienti a rischio basso o moderato, la modifica dello stile di vita rappresenta il primo intervento, mentre la terapia farmacologica è indicata per livelli persistentemente elevati di LDL-C. Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, la terapia deve iniziare con una statina ad alta intensità, seguita dall'aggiunta di ezetimibe qualora l'obiettivo non sia raggiunto. In caso di livelli ancora elevati di LDL-C, si raccomanda l'impiego di acido bempedoico e, se l'obiettivo non fosse ancora raggiunto, si raccomanda l'uso degli inibitori di PCSK9.

Per i pazienti a rischio molto alto, l'algoritmo suggerisce un approccio aggressivo e immediato: combinazione *upfront* di statina ed ezetimibe sin dalla diagnosi. Nei pazienti con un livello basale di LDL-C  $>160$  mg/dL, si può prendere in considerazione una terapia tripla combinata con una statina, ezetimibe e acido bempedoico. Nei casi in cui persista un LDL-C  $\geq 55$  mg/dL, il passo successivo prevede l'aggiunta di un PCSK9-inibitore (Figura 1).<sup>1</sup> Nei pazienti con intolleranza parziale o completa alle statine, vengono proposti percorsi dedicati che includono ezetimibe, acido bempedoico e, nei casi più complessi, PCSK9-inibitori. L'obiettivo è garantire una riduzione adeguata dell'LDL-C anche in assenza di statine, superando uno dei principali ostacoli della pratica clinica. Gli algoritmi terapeutici di Parhofer *et al.* rappresentano un importante strumento clinico che integra nuove evidenze e nuovi farmaci in un modello decisionale lineare e personalizzato. L'approccio proposto consente un controllo più rapido e più efficace dei livelli di LDL-C, riducendo l'inerzia terapeutica e migliorando il raggiungimento dei target terapeutici raccomandati. Integrati con le linee guida ESC/EAS, essi rappresentano un supporto essenziale per la pratica clinica moderna.



**Figura 1.** Algoritmo terapeutico basato sul rischio cardiovascolare del paziente ipercolesterolemico. \*Massimo dosaggio tollerato. °Monitoraggio LDL-C a  $8 \pm 4$  settimane (prima valutazione a 4-6 settimane se recente SCA (sindrome coronarica acuta)). §PCSK9-i può essere considerato in funzione delle restrizioni locali. °°Triplice combinazione orale può essere considerata in particolari situazioni. CV, cardiovascolare; LDL-C, colesterolo LDL; EZE, ezetimibe. Modificata da Parhofer *et al.* (2025).<sup>1</sup>

## Bibliografia

1. Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, et al. Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia: the integration of ezetimibe and bempedoic acid may enhance goal attainment. *EJH Cardiovasc Pharmacother* 2025;11:367-79.

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

## Analisi delle linee guida internazionali

Andrea Maresca

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria; Geriatria, Ospedale Sant'Anna ASST Lariana, Como, Italia

Corrispondente: E-mail: andrea.maresca@uninsubria.it

### Linee guida internazionali (ESC/EAS, AHA/ACC, AACE)

Negli ultimi due decenni, le dislipidemie hanno assunto un ruolo sempre più centrale nella prevenzione cardiovascolare, grazie alla crescente evidenza del ruolo causale dell'LDL- colesterolo (LDL- C) nello sviluppo dell'aterosclerosi. Le principali società scientifiche internazionali hanno progressivamente aggiornato le proprie linee guida per incorporare nuove conoscenze, nuovi farmaci e approcci terapeutici più personalizzati. In questo capitolo vengono esaminate in modo approfondito le 3 principali fonti: *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC),<sup>1,2</sup> *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS),<sup>3,4</sup> and *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE).<sup>5</sup>

Le linee guida AHA/ACC rappresentano il documento cardine della cardiologia statunitense.<sup>1</sup> Il loro impianto metodologico si fonda su un approccio centrato sul rischio cardiovascolare a 10 anni, stimato mediante il *Pooled Cohort Equation*. Un concetto di grande rilevanza introdotto nel documento è quello dei "risk-enhancing factors", elaborato per superare le limitazioni dei modelli predittivi tradizionali. Tra questi fattori troviamo la storia familiare di eventi cardiovascolari precoci, l'ipertrigliceridemia, la presenza di lipoproteina(a) [Lp(a)] elevata, l'aumento dell'ApoB e comorbilità infiammatorie croniche. La terapia farmacologica segue una logica sequenziale: statina ad alta intensità nei pazienti con ASCVD accertato, aggiunta di ezetimibe se l'LDL- C non raggiunge la soglia di controllo raccomandata ( $\geq 70$  mg/dL), e successivamente impiego di inibitori PCSK9. Un recente update delle linee guida AHA/ACC 2025 nel setting del paziente con sindrome coronarica acuta sottolinea come nel paziente che non abbia raggiunto la soglia di LDL-C raccomandata ( $\geq 70$  mg/dL) sia necessario procedere con l'aggiunta di una terapia non statinica, quale PCSK9-i o acido bempedoico.<sup>2</sup> In questa popolazione ad alto rischio è ragionevole intensificare ulteriormente la terapia ipolipemizzante se il livello di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità è compreso tra 55 e  $< 70$  mg/dL e il paziente sta già assumendo una statina alla dose massima tollerata. L'utilizzo del CAC score occupa un ruolo chiave: valori pari a 0 consentono di posticipare l'avvio della terapia, mentre punteggi superiori a 100 favoriscono una forte indicazione al trattamento. Questo strumento consente di calibrare la decisione terapeutica sulla base del reale carico aterosclerotico coronarico.

Il modello europeo differisce significativamente da quello americano nella struttura e nella filosofia.<sup>3</sup> Le linee ESC/EAS del 2019 pongono al centro della valutazione clinica la stratificazione

del rischio mediante SCORE2 e SCORE2- OP, sistemi capaci di stimare il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare. L'approccio europeo è fortemente orientato ai target numerici di LDL- C, con soglie molto aggressive per i pazienti ad alto e altissimo rischio. La "Focused Update 2025" ha ulteriormente rafforzato questa impostazione, introducendo nuovi farmaci con dimostrato impatto sulla riduzione del rischio cardiovascolare, quali acido bempedoico, indicando inclisiran come valida alternativa agli anticorpi anti PCSK9, in attesa dei dati degli studi di outcomes in corso, e sostenendo un approccio molto precoce alla terapia combinata, in particolare nei pazienti con sindrome coronarica acuta.<sup>4</sup> La scelta della terapia di combinazione si deve basare sulla distanza dal target di LDL-C, la preferenza del paziente, la disponibilità e il costo (Figura 1). Il documento sottolinea anche la necessità di misurare la Lp(a) almeno una volta nella vita e riconosce un ruolo sempre più marcato ai trigliceridi nel rischio residuo.

Le linee guida AACE si caratterizzano per una visione clinica ed endocrinologica della gestione delle dislipidemie.<sup>5</sup> La loro prospettiva è fortemente orientata ai risultati clinici (*major adverse cardiovascular events* - MACE) più che ai valori lipidici in senso stretto. Il target LDL- C  $< 70$  mg/dL è proposto come standard nei pazienti ad alto rischio o con ASCVD. Una rilevante differenza rispetto agli altri documenti è la forte attenzione dedicata ai farmaci non statinici, in particolare agli inibitori PCSK9, all'acido bempedoico e all'icosapent etile nei pazienti con trigliceridi elevati. Le linee guida AACE pongono anche grande enfasi sul processo di "shared decision-making", valorizzando il ruolo delle preferenze individuali nella definizione della strategia terapeutica.

### Differenze principali e punti di convergenza

Nel complesso, sebbene l'approccio operativo e i target terapeutici differiscano, le linee guida condividono una visione comune del ruolo dell'LDL-C, della centralità delle statine e della necessità di personalizzare la strategia terapeutica. La direzione evolutiva appare evidente: una gestione sempre più precoce, intensiva e basata su una valutazione globale del rischio, coerente con la moderna comprensione della fisiopatologia aterosclerotica.

Una distinzione metodologica fondamentale riguarda inoltre l'uso del CAC score: strumento cardine delle linee AHA/ACC, marginale in quelle europee. Questa differenza evidenzia un diverso modo di interpretare il concetto di rischio cardiovascolare, che può essere ancorato o meno alla valutazione diretta del carico aterosclerotico coronarico.

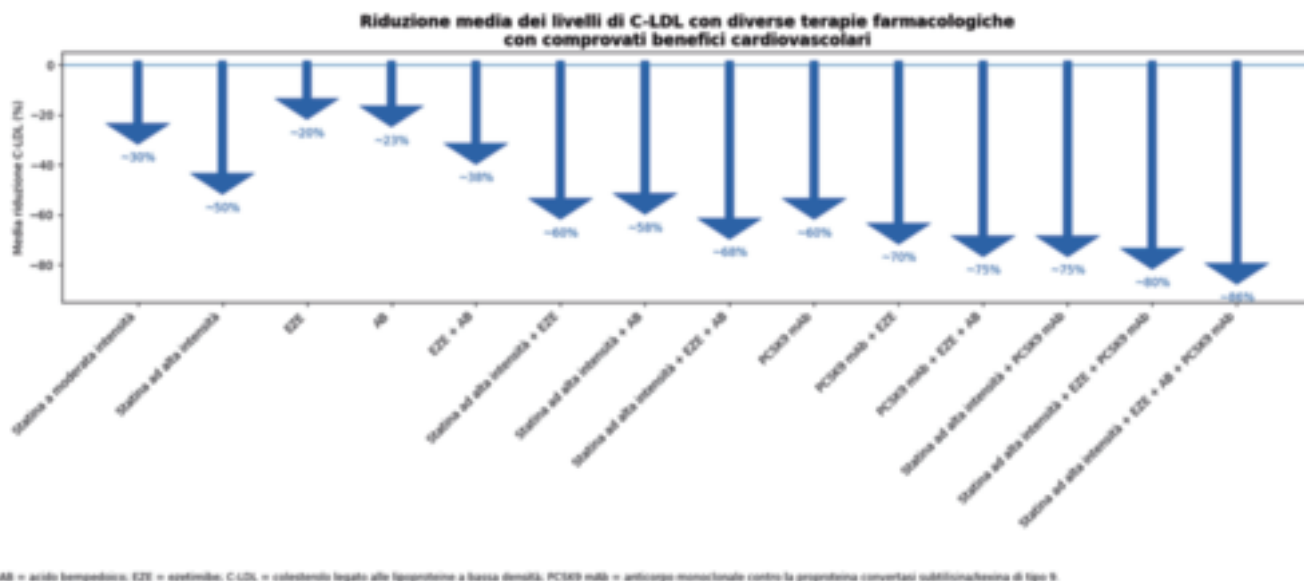


Figure 1. Riduzione media dei livelli di colesterolo-LDL per molecola e per tipologia di combinazioni.

Divergenze rilevanti emergono anche per quanto riguarda la gestione dell'ipertrigliceridemia e il ruolo dei nuovi marcatori. Le AACE attribuiscono particolare importanza all'uso dell'EPA (acido eicosapentaenoico) nei pazienti con trigliceridi elevati, mentre le linee europee adottano un approccio più strutturato e differenziato. Le linee americane considerano i trigliceridi soprattutto come parte del rischio residuo, pur riconoscendone la rilevanza.

Accanto a queste convergenze, emergono però divergenze significative. La prima riguarda la definizione dei target terapeutici: le linee

europee ESC/EAS presentano obiettivi numerici molto rigorosi, mentre le AHA/ACC preferiscono utilizzare riduzioni percentuali e soglie decisionali. Questa differenza riflette due filosofie opposte: un modello prescrittivo europeo e un modello più flessibile americano.

Un ulteriore elemento di convergenza riguarda la crescente consapevolezza della necessità di ricorrere alla terapia combinata per ottenere una riduzione più incisiva e duratura dei livelli di LDL-C. Questa tendenza si riflette in tutte le linee guida, con particolare enfasi nelle raccomandazioni europee, che propongono l'associazione pre-

Tabella 1. Confronto tra le principali linee guida internazionali sulle dislipidemie.

	ESC/EAS (Europa)	AHA/ACC (USA)	AACE 2025 (USA)
Filosofia generale	Target-based	Threshold-based	Target-based
Valutazione del rischio	SCORE2/SCORE2-OP	ASCVD Risk Estimator (PCE)	Stratificazione AACE
Categorie di rischio	Moderate, high, very high, extreme risk	Borderline, intermediate, high	Moderate, high, very high, extreme risk
Target LDL (alto rischio)	<70 mg/dL	Nessun target → solo soglia 70 mg/dL	<70 mg/dL
Target LDL (molto alto rischio)	<55 mg/dL	LDL ≥70 mg/dL = intensificazione	<55 mg/dL
Target LDL (eventi ricorrenti)	<40 mg/dL	Non definito	<40 mg/dL
Riduzione percentuale LDL	≥50%	≥50% se rischio alto	≥50%
Prima linea terapeutica	Statina alta intensità	Statina alta intensità	Statina alta intensità
Ezetimibe	Early combination precoce	Add-on se LDL ≥70 mg/dL	Add-on precoce
PCSK9-inibitori	Introduzione precoce se non a target	Uso selettivo dopo valutazione costo-beneficio	Fortemente raccomandati nei very high/extreme risk
Inclisiran (siRNA)	Integrato come alternativa a PCSK9-MaB	Non incluso (linee 2018)	Incluso come terapia standard
Acido bempedoico	Raccomandato come add on o alternativa/intolleranza	Opzione aggiuntiva selettiva	Raccomandato come add-on o alternativa
Gestione TG/TRL	Intervento già da TG >150 mg/dL	TG 150-499 → valutare rischio	Attenzione elevata ai TG come rischio residuo
Valutazione Lp(a)	Misurare almeno una volta nella vita	Misurare solo in casi selezionati	Raccomandata in tutti i soggetti a rischio

AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology; ESC/EAS, European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; AACE, American Association of Clinical Endocrinology; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; TG, trigliceridi; TRL, triglyceride-rich lipoproteins; Lp(a), lipoproteina(a).

coce di più farmaci soprattutto nei pazienti ad altissimo rischio. Le linee americane preferiscono un approccio più graduale, mentre quelle AACE adottano una posizione intermedia orientata agli outcome.

Parallelamente, emerge un accordo generale sul ruolo delle statine come cardine del trattamento farmacologico. Malgrado la disponibilità crescente di farmaci non statinici – quali ezetimibe, PCSK9-inibitori, acido bempedoico e inclisiran – le statine restano unanimemente considerate la base della terapia. Esse rappresentano il fondamento su cui si costruisce l'eventuale intensificazione terapeutica nei pazienti che non raggiungono i target prefissati.

Una delle principali aree di convergenza riguarda la centralità dell'LDL-C come fattore causale dell'aterosclerosi. Tutti i documenti esaminati concordano sul fatto che l'LDL-C rappresenti il bersaglio prioritario delle strategie ipolipemizzanti e che la sua riduzione porti a una diminuzione proporzionale del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. Tale concetto, confermato da studi genetici, osservazionali e randomizzati, costituisce la base su cui si fondano le raccomandazioni americane, europee ed endocrinologiche.

L'analisi comparativa delle principali linee guida internazionali sulle dislipidemie rivela un panorama complesso ma allo stesso tempo sorprendentemente convergente su alcuni aspetti fondamentali della gestione del rischio cardiovascolare (Tabella 1). Sebbene queste raccomandazioni provengano da contesti culturali e sanitari differenti, esse mostrano una direzione comune che riflette l'evoluzione scientifica degli ultimi anni: considerare l'abbassamento del LDL-C non

solo come un obiettivo biochimico, ma come un vero e proprio intervento preventivo in grado di incidere sulla storia naturale dell'aterosclerosi.

---

## Bibliografia

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation* 2019;139:e1082-143.
2. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *JACC* 2025;85:2135-237.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
4. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-78.
5. Patel SB, Wyne KL, Afreen S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. *Endocr Pract* 2025;31:236-62.

---

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

*Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).*

©Copyright: the Author(s), 2026  
Licensee PAGEPress, Italy

## Aspetti clinici e percorsi assistenziali: il Progetto RESET nelle medicine interne

Paola Gnerre,<sup>1</sup> Maurizio Ongari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna 2, P.O Levante Dipartimento Medico, Area sociosanitaria 2, Savona; <sup>2</sup>UOC Medicina Interna, Porretta Terme, Italia

Corrispondente: E-mail: [pgnerre@yahoo.it](mailto:pgnerre@yahoo.it)

### La gestione internistica del paziente dislipidemico a rischio cardiovascolare alto e molto alto

Oggi la prevalenza delle patologie cardiovascolari (CV) è in aumento così come l'obesità che ne rappresenta uno dei principali fattori di rischio. In un così difficile contesto, l'aterosclerosi rappresenta un anello di congiunzione che non può essere sottovalutato. Proprio per questo motivo è necessario ribadire la centralità della prevenzione CV promuovendo iniziative di formazione sul tema del rischio CV e della presa in carico dei pazienti a rischio più elevato, specie nel setting della medicina interna.

Tra ottobre 2024 e aprile 2025 FADOI ha organizzato un progetto educativo dal titolo RESET (con un contributo non condizionante di Daiichi Sankyo) che ha visto la realizzazione di 14 tavoli regionali (gruppi di miglioramento) con circa 230 partecipanti.

Gli obiettivi sono: i) analizzare i percorsi regionali per la prevenzione del rischio CV, al fine di ottimizzare i percorsi di referral ai centri di riferimento laddove siano già presenti e contribuire alla creazione di questi percorsi dove invece ancora non esistono; ii) analizzare il corretto utilizzo delle nuove strategie terapeutiche che in questi anni si sono affacciate nell'armamentario clinico, in particolare l'acido bempedoico e gli inibitori dei PCSK9 (anticorpi monoclonali e siRNA).

Emerge come l'internista deve essere figura clinica di riferimento per la valutazione del rischio CV; è quindi di fondamentale importanza che questo sia in grado di riconoscere e di valutare i marker prognostici dei pazienti. La dislipidemia, l'elevata concentrazione di colesterolo LDL (C-LDL), è il più importante fattore causale per lo sviluppo di malattie CV.<sup>1-3</sup> Dunque, è fondamentale mantenere un costante controllo dei valori di lipidi nel sangue. Oggi sappiamo che vi è una correlazione diretta tra la riduzione dei livelli di C-LDL e la percentuale che si verifichi un evento CV. Per ogni riduzione di 1 mmol/L di C-LDL (circa 39 mg/dL) si assiste ad una riduzione del 22-23% degli eventi CV maggiori.<sup>4</sup> È noto, inoltre, come tanto più precoce e duraturo nel tempo è l'intervento sulla concentrazione di C-LDL, tanto più sarà efficace la riduzione del rischio di eventi CV (*longer "lower" is better*).<sup>5</sup>

Il C-LDL non è l'unico marker legato all'incremento del rischio CV, ma ad esso si associano anche altri fattori di rischio modificabili come la pressione arteriosa, il fumo, la sedentarietà, l'obesità; la combinazione di tali elementi è alla base della redazione delle carte del

rischio, ad oggi strumenti fondamentali per la categorizzazione dei pazienti. I primi punti di riferimento in questo caso sono le carte SCORE,<sup>1</sup> quali sulla combinazione di cinque parametri quali: sesso, età, abitudine al fumo, pressione sanguigna e colesterolemia consentono di categorizzare il paziente all'interno di percentuali di rischio di incorrere da lì a 10 anni in eventi CV. Inoltre, le carte di rischio suddividono per livelli di rischio anche le aree geografiche.

Queste carte di rischio devono essere utilizzate nei soggetti "sani" in quanto quelli con patologie conclamate (malattia aterosclerotica accertata all'imaging, evento vascolare acuto pregresso, insufficienza renale da moderata a grave o diabete mellito con o senza fattori di rischio associato) sono categorizzati già dalle linee guida già a rischio alto.<sup>1</sup>

Anche nella popolazione apparentemente "sana" dovrebbero essere considerati aspetti che aggravano il rischio calcolato, ad esempio in pazienti con obesità centrale, cattiva alimentazione o sedentarietà. Sempre più emergono anche altri parametri lipidici come "Lp a" che risulta correlare, quando elevata, ad un aumentato rischio CV.<sup>6</sup>

Pazienti che hanno valori ematici, i quali risultano geneticamente predeterminati, di questo parametro maggiori di 50 mg/dL (180 mg/dL corrisponde a quello di un paziente con ipercolesterolemia familiare) hanno un rischio superiore di incorrere in eventi CV rispetto a quei soggetti cui valori rientrano a target.<sup>6</sup>

È quindi possibile fare delle sottoclassificazioni basandosi su alcuni fattori secondari quali lo stress e condizioni difficili da un punto di vista socioeconomico. È clinicamente rilevante considerare la possibile presenza di danno d'organo subclinico specie in pazienti con patologia cronica come diabete o ipertensione, specie in caso di patologia conclamata da anni. In questi casi, è importante monitorare elementi quali l'ipertrofia del ventricolo sinistro, l'alterazione delle rigidità vascolare, il GFR, l'albuminuria. Il riscontro di una presenza di danno d'organo indica uno *shift* nel calcolo del rischio CV.

Nel 2021 sono state pubblicate le linee guida per la prevenzione del rischio CV dell'*European Society of Cardiology*.<sup>7</sup> Al posto dello SCORE è stato introdotto lo SCORE 2 con un aggiornamento importante su cinque punti fondamentali. Il primo: SCORE 2 differenzia il rischio di malattia CV fatale e NO. Inoltre, se la classificazione SCORE introduceva due classi di rischio per area geografica: alto e basso, mentre la classificazione SCORE 2 inserisce quattro gruppi (basso, moderato, alto, molto alto). Come terza differenza vi è il parametro per la colesterolemia: se nello SCORE era utilizzato come parametro il colesterolo totale, nello SCORE 2 diventa il colesterolo non HDL.

Il rischio CV calcolato con la carta del rischio permette di capire sulla base della classificazione il target di LDL colesterolo al quale ciascun paziente deve essere portato per minimizzare l'insorgenza di evento CV. In questo modo diventa possibile calcolare non solo il rischio di incorrere in evento a 10 anni ma anche il *lifetime risk*. Al fine di aiutare il paziente ad aumentare l'aderenza alla terapia è utile condividere con lui il *lifetime benefit*.

Le linee guida hanno definito una serie di target di C-LDL da raggiungere a seconda della classe di rischio calcolato per il paziente: basso (116 mg/dL), moderato (100 mg/dL), alto (70 mg/dL), molto alto (55 mg/dL), estremo (40 mg/dL).<sup>1</sup> Per il rischio alto e molto alto, oltre ai target specificati, è mandatorio ridurre il C-LDL, rispetto al basale, del 50% (Figura 1).<sup>1,8</sup>

I pazienti dell'internista sono spesso a rischio alto e molto alto, questo però non deve esimere dal cercare la microalbuminuria come elemento di stratificazione del rischio.

La consapevolezza che i pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna siano tutti ad alto rischio può spiegare perché spesso non sono applicati gli score. Emerge al contrario come durante le visite ambulatoriali sia indispensabile applicare gli score per inquadrare correttamente il rischio del paziente.

Questo è un periodo storico di grande innovazione per le terapie ipolipemizzanti, in cui oltre ai capisaldi della terapia quali sono le statine ed ezetimibe, si sono rese disponibili nuove strategie terapeutiche, in particolare modo acido bempedoico ed inibitori dei PCSK9. L'algoritmo di terapia oggi presente è articolato su alcuni step: statine, statine + ezetimibe, acido bempedoico ed Inibitori PCSK9. Il ricorso a questi step può variare a seconda del rischio CV e della riduzione percentuale di LDL che è necessaria per portare il paziente a target. Sono principi attivi che agiscono su meccanismi molecolari differenti.

L'acido bempedoico è un farmaco ipolipemizzante utilizzato per ridurre i livelli di C-LDL, in particolare nei pazienti con ipercolesterolemia che non tollerano le statine o che necessitano di una terapia di *add-on* per raggiungere i target lipidici. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'inibizione dell'enzima ATP citrato liasi, un enzima chiave nella via di sintesi del colesterolo endogeno, situato a

monte rispetto alla HMG-CoA reduttasi (che è invece il bersaglio delle statine).<sup>9-11</sup>

Gli inibitori dei PCSK9 agiscono bloccando la proteina PCSK9 o la loro sintesi, che normalmente favorisce la degradazione dei recettori epatici per le LDL.<sup>12,13</sup> Inibendo la PCSK9, questi farmaci permettono ai recettori LDL di rimanere attivi più a lungo sulla superficie delle cellule epatiche, aumentando la rimozione delle LDL dal sangue e riducendo così i livelli di colesterolo.

Gli inibitori disponibili includono anticorpi monoclonali (come evolocumab e alirocumab), somministrati per via sottocutanea, e inclisiran, un siRNA che riduce la produzione epatica di PCSK9 e si somministra sottocute ogni sei mesi.<sup>13</sup>

La riduzione dei valori ematici di C-LDL comporta un vantaggio non solo in termini quantitativi ma anche in termini di tempo. Una riduzione precoce comporta un sensibile miglioramento in termini di riduzione del rischio CV.<sup>14</sup>

Come affermato in precedenza, le evidenze di letteratura oggi chiariscono come la riduzione di 1 mmol/L di LDL circolante provochi una riduzione di circa il 23% del rischio di eventi CV.<sup>1-3</sup> Dopo aver calcolato lo score di rischio del paziente, definito il target da raggiungere per la classe di rischio individuata e dopo aver valutato il C-LDL al basale, è possibile calcolare la riduzione percentuale attesa delle varie terapie di combinazione ad oggi disponibili, secondo uno dei tanti schemi ad oggi presenti in letteratura (Figura 2).<sup>15-17</sup>

Oggi è maggiore la consapevolezza legata alla terapia di combinazione, specie l'azione di statine ed ezetimibe risulta sinergica in quanto agendo su target molecolari diversi, permette di ottenere qualunque sia la statina associata, un incremento di riduzione dei valori di LDL di oltre il 20%.

Vari documenti di esperti sottolineano l'importanza di abbandonare, specie nel paziente a rischio alto e molto alto, il processo di inserimento a step (*stepwise*) delle terapie ipolipemizzanti, valutando, a seconda del target da raggiungere e del livello di C-LDL di partenza, una terapia up-front triplice orale (statina+ezetimibe+a. bempedoico) per poi passare alle terapie iniettive, questo per un discorso di efficacia e anche di sostenibilità (Figure 3 e 4).<sup>15,17-20</sup>

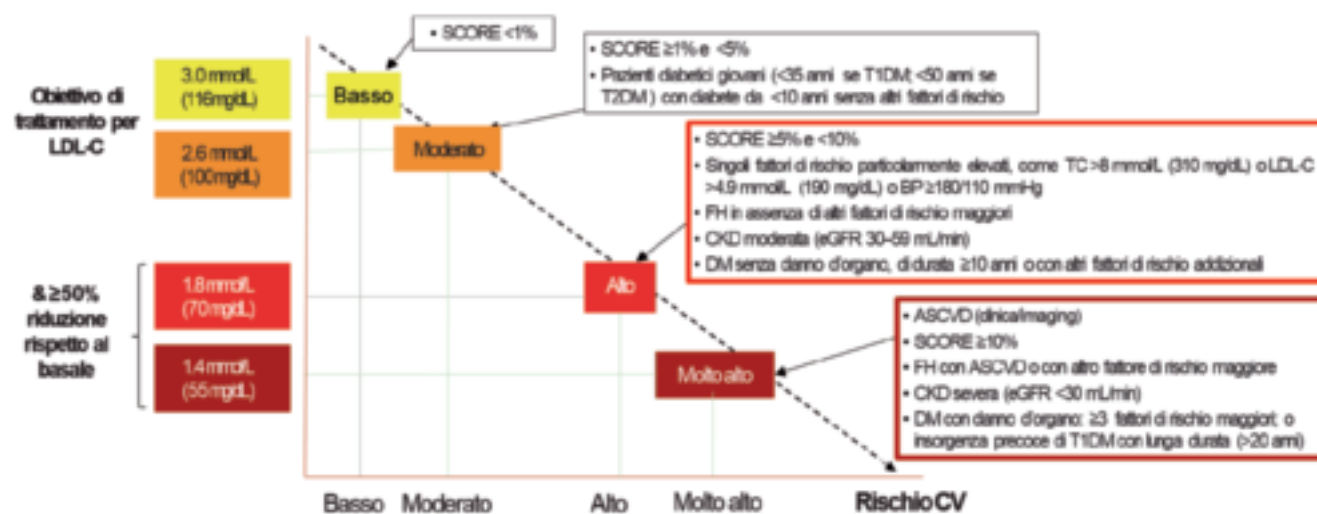


Figura 1. Target colesterolo LDL da raggiungere per classi di rischio del paziente. Modificata da: Mach *et al.* (2025).<sup>8</sup>

## Criteri per porre diagnosi di intolleranza assoluta alle statine<sup>21</sup>

1. Comparsa di effetti avversi muscolari (mialgia, crampi, debolezza) dopo l'assunzione di almeno due diverse statine: una a basso dosaggio e uno a diverso metabolismo (es. idrofile vs lipofile).
2. Risoluzione dei sintomi alla sospensione del farmaco (*dechallenge*), e ricomparsa alla reintroduzione (*rechallenge*).
3. I sintomi devono essere: riproducibili; temporalmente correlati all'inizio della terapia e non spiegabili da altre cause (es. ipotiroidismo, deficit di vitamina D, attività fisica intensa, altre miopatie).
4. Valutazione della CPK: può essere normale o elevata. L'intolleranza può esistere anche con CPK normale (mialgia pura).

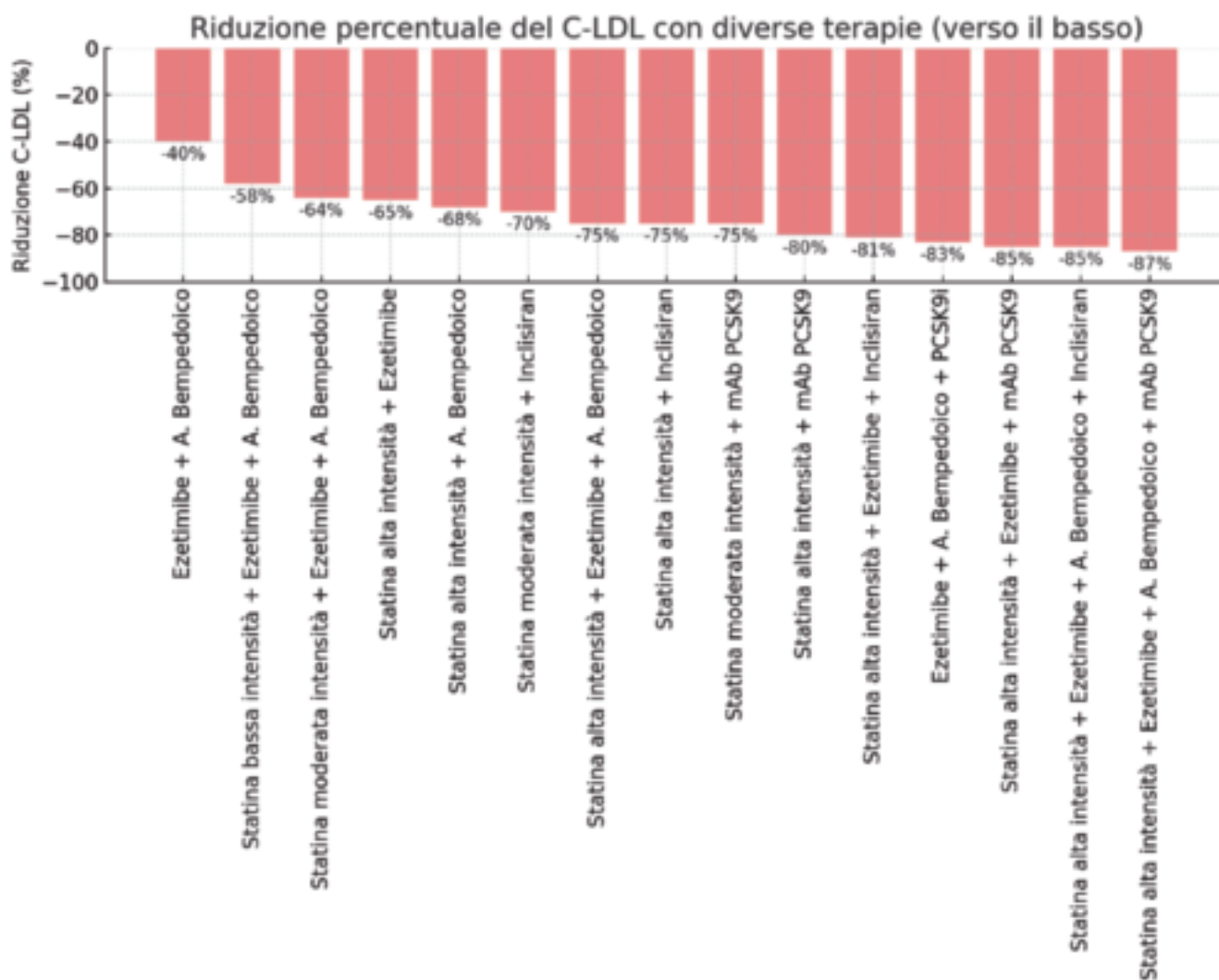
Negli intolleranti, la complicità più grave è la fascite necrotizzante. Questa ha un'incidenza di 1/100.000 questa è una complicità molto grave in cui il paziente va incontro alla patologia anche molto

tempo dopo aver smesso la statina. La differenza tra il paziente intollerante alle statine e quello parzialmente intollerante alle statine sta nel fatto che il primo non tollera nemmeno il riso rosso fermentato (la monacolina è una statina naturale), il secondo invece è in grado di sopportare delle basse dosi di statina.

Il paziente parzialmente intollerante può particolarmente beneficiare della terapia di combinazione – inoltre è importante chiarire come la reazione avversa tipica del paziente intollerante alle statine sia la mialgia).

## Incidenza riportata in letteratura<sup>22</sup>

Si riporta sotto l'incidenza stimata per i seguenti tipi di intolleranza: percepita (auto-riferita) 10-30%; clinicamente confermata (rechallenge positivo, esclusione di cause alternative) 5-10%; intolleranza completa/assoluta (intolleranza a  $\geq 2$  statine, inclusa una a basso dosaggio) <1-2%.



**Figura 2.** Rappresentazione grafica della riduzione attesa dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) con le diverse possibili combinazioni dei trattamenti attualmente disponibili. I valori delle variazioni percentuali di C-LDL riportate sono tratti da Banach *et al.*<sup>15</sup> e Masana *et al.*<sup>16</sup> (riportati come media quando disponibili due valori). Modificata da: Colivicchi *et al.*<sup>15</sup>

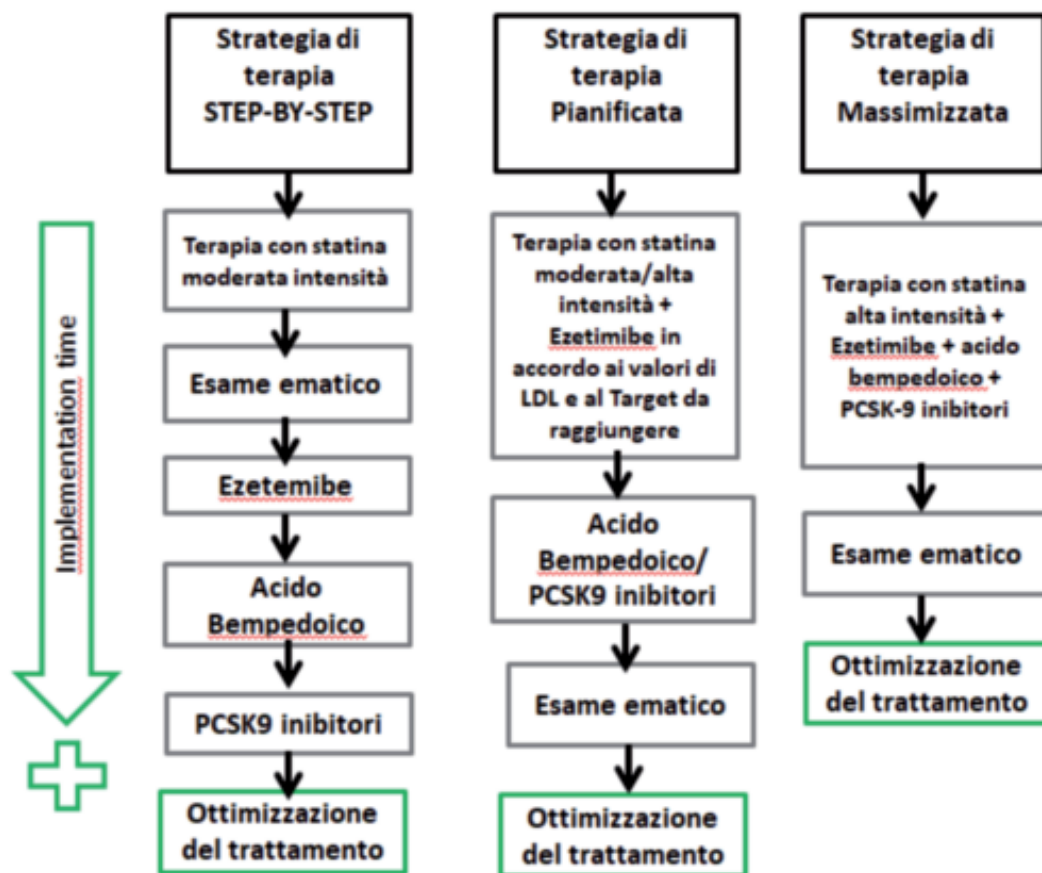


Figura 3. Dalle statine ad alta intensità alle terapie ipolipemizzanti ad alta intensità. Modificata da: Masana *et al.*<sup>17</sup>

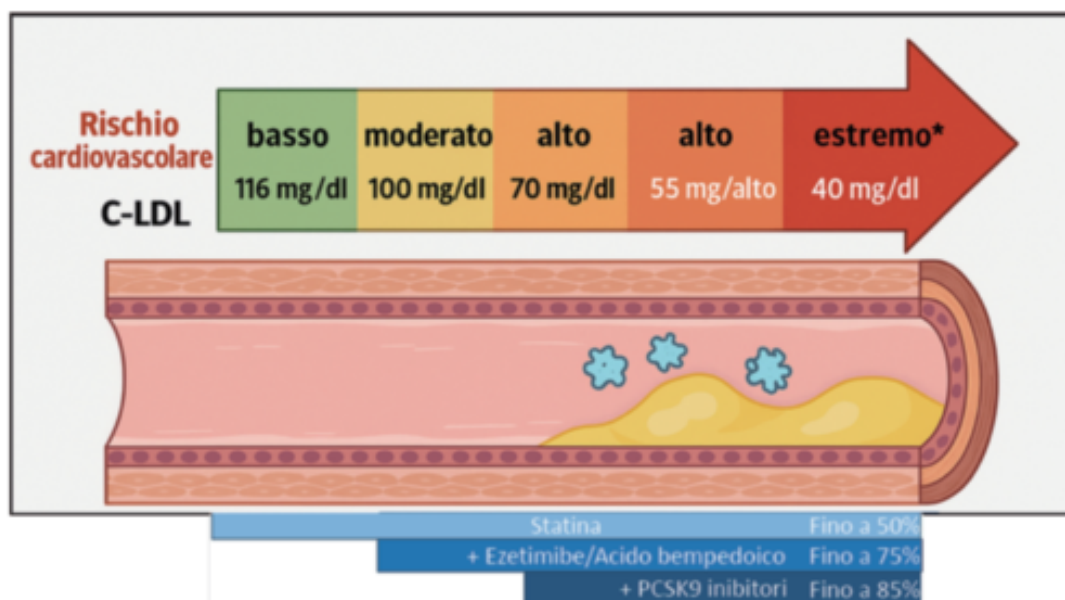


Figura 4. Rappresentazione del continuum del rischio cardiovascolare in parallelo con i goal di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) raccomandati dalle linee guida, la progressione della placca, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili con la relativa potenziale efficacia quando impiegate in combinazione. \*Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica con un secondo evento vascolare entro 2 anni. Modificata da: Colivicchi *et al.*<sup>15</sup>

L'acido bempedoico è un profarmaco attivato da un particolare enzima (Acil CoA sintetasi a catena molto lunga - ACSVL1). ACSVL1 non è espresso nel muscolo scheletrico, motivo per cui l'acido bempedoico non causa effetti muscolari (come le statine possono fare), rendendolo adatto per i pazienti intolleranti.<sup>23</sup>

## Il ruolo dei nutraceutici

Possono essere utili in associazione alla terapia farmacologica, attenzione però a non associare mai con la Monacolina (riso rosso fermentato) in quanto questa è già una statina a bassa intensità. Gli integratori possono essere utili specie in prevenzione primaria in pazienti che non sopportano le statine nemmeno a bassa intensità.

## Inibitori di PCSK9 e stabilizzazione della placca aterosclerotica

Oggi è in sviluppo la classe di inibitori di PCSK9, anche con nuove tecnologie come i siRNA. Ci sono evidenze riguardanti la riduzione di superficie della placca aterosclerotica a seguito di terapia con inibitori PCSK9.<sup>24,25</sup>

A questo punto si è discusso del meccanismo di azione dei siRNA, appare interessante come a seguito dell'assunzione di inclisiran si assista ad un mantenimento dei valori di LDL. È possibile ridurre la somministrazione passando ad uno schema posologico di 1/6 mesi o 1/12 mesi.

Il follow-up ancora non è sufficiente per fare delle valutazioni di efficacia a lungo termine, ma comunque permette di comprendere la loro efficacia ed il loro impatto sulla riduzione del rischio CV.

Inoltre, deve essere precisato che anche tutte queste nuove terapie devono essere effettuate *on top* della terapia con statine. Dati di registro hanno evidenziato come l'abbandono del background statinico nei pazienti trattati con i PCSK9 inibitori (anticorpi monoclonali o siRNA) si è dimostrato incidere negativamente sulla loro potenza ipolipemizzante, probabilmente dovuto alla diminuzione dell'esposizione dei recettori LDL nell'epatocita a causa del non blocco della via di sintesi del colesterolo da parte della statina.<sup>26,27</sup>

Deve essere valutato anche come una maggioranza dei pazienti che oggi entrano in terapia con gli inibitori PCSK9 potrebbero essere portati a target anche solo utilizzando una terapia di associazione con statina ad alta intensità + ezetimibe + acido bempedoico, ottimizzando i costi con una terapia triplice orale altamente sostenibile.<sup>20</sup>

Emerge come l'utilizzo di terapie di combinazione, per esempio come per le terapie di associazione antipertensive, può essere di grande aiuto per massimizzare l'aderenza terapeutica. In merito al trattamento dell'ipercolesterolemia, un fattore che non può essere trascurato è il comportamento dei pazienti, questi infatti non vedendo il reale beneficio della terapia, mostrano una certa discontinuità nell'assunzione della stessa.<sup>28</sup>

## Fattori chiave<sup>29</sup>

- Persistenza: tempo che passa tra quando un paziente inizia a quando smette una terapia.
- Compliance: capacità di un paziente di attenersi passivamente (non tanto perché ha compreso il beneficio che potrebbe trarne ma più per una suggestione dovuta al medico) ad una prescrizione medica.

- Aderenza: grado con cui il paziente attivamente assume la terapia che gli è stata prescritta. Durante diversi incontri del progetto RESET è emersa, inoltre, l'importanza di affrontare il tema dell'effetto nocebo nella terapia con statine, spesso sottovalutato ma clinicamente rilevante. Si tratta di un fenomeno in cui i pazienti manifestano effetti collaterali non attribuibili al farmaco in sé, ma piuttosto alle aspettative negative associate alla sua assunzione. Nel caso delle statine, questo si traduce frequentemente in dolori muscolari, affaticamento o malessere generale riportati dal paziente, anche in assenza di un reale nesso farmacologico. Tale percezione, influenzata da informazioni scorrette, timori personali o precedenti esperienze negative, può portare alla sospensione della terapia e compromettere la prevenzione CV. È quindi fondamentale che il medico gestisca attivamente la comunicazione terapeutica, educando il paziente in modo chiaro e rassicurante, e valorizzando l'importanza del trattamento ipolipemizzante per la riduzione del rischio CV a lungo termine. Anche in questo caso una terapia di associazione con altre molecole (ezetimibe con o senza acido bempedoico) può permettere di mantenere la terapia statinica al dosaggio massimo tollerato garantendo comunque di raggiungere i target ambiziosi, soprattutto nei pazienti a rischio alto e molto alto dove deve essere ridotto di almeno il 50% il C-LDL rispetto al basale.<sup>15</sup>

## Conclusioni

Tra gli aspetti comuni emersi vi è una diffusa consapevolezza sulla necessità di intervenire in maniera precoce e proattiva. La prevenzione primaria e secondaria è considerata fondamentale in tutte le regioni, con un'enfasi crescente sulla personalizzazione della cura.

Il ruolo del medico di medicina generale viene ovunque riconosciuto come centrale, ma spesso emergono difficoltà legate alla carenza di strumenti digitali, alla scarsa interoperabilità tra sistemi informativi e alla frammentazione dell'assistenza.

## Punti di discussione/criticità emersi dai tavoli formativi

1. Viene sottolineata, in generale, la sottostima del rischio CV e il mancato raggiungimento dei target terapeutici nella maggior parte dei pazienti.
2. Vi è una mancanza di una corretta caratterizzazione del paziente con ipercolesterolemia. Quale considerazione dovrebbe avere la NAFLD nel calcolo dello score di rischio CV? Manca di fatto un parametro per calcolare lo score correlato.
3. Importanza di un'attenta anamnesi che deve coinvolgere anche l'anamnesi familiare del paziente
4. È necessaria una prospettiva di genere anche nell'ambito della prevenzione CV
5. Importanza della definizione delle classi di rischio (i partecipanti segnalano che sebbene sia importante l'utilizzo degli score di rischio, non deve essere perso di vista il punto di vista clinico). Vi sono pazienti con preesistenti patologie (es. diabete) e concomitanti fattori di rischio (ipertensione, glicemia non controllata, LDL elevato) che dovrebbero essere considerati a rischio clinico molto alto.
6. Tra i parametri fondamentali da valutare nel calcolo del rischio CV globale, deve essere considerato anche il danno d'organo per il quale devono essere stabiliti cut-off specifici (es. percentuale

- di stenosi delle carotidi con placca aterosclerotica e/o malattia renale cronica). Un ruolo importante è ricoperto dalla microalbuminuria come elemento di stratificazione del rischio.
7. Problema dell'intolleranza alle statine: la mialgia rappresenta una reazione avversa reale o è un effetto nocebo? La letteratura dimostra che esistono pazienti realmente intolleranti alle statine, sia per evidenze biochimiche (alterazione dei livelli di CPK) sia per sintomatologia clinica.
  8. Problematica dell'aderenza terapeutica. In ambito dislipidemico la barriera fondamentale dell'aderenza è dovuta al fatto che i pazienti non presentano sintomatologia clinica. Il paziente, non vedendo il beneficio del farmaco, rischia di interrompere la terapia. Proprio a questo proposito risulta complessa la prescrizione di statine poiché il paziente non solo non vede miglioramenti clinici ma anzi osserva, in alcuni casi, delle mialgie.
  9. Emerge la necessità di creare una rete regionale e nazionale dedicata alla prevenzione CV.
  10. Si evidenzia la necessità di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per uniformare il flusso dei pazienti, migliorando la collaborazione tra internisti, cardiologi, diabetologi e nutrizionisti.
  11. Viene identificato l'internista come figura clinica di riferimento per la valutazione del rischio CV. È necessaria quindi la creazione di ambulatori internistici dedicati alla valutazione del rischio CV in ambito internistico. La creazione di un sistema di riferimento "Hub & Spoke" è ritenuta essenziale per il monitoraggio efficace del rischio CV. Questi modelli sono operativi in Lombardia (l'accesso è garantito tramite CUP o attraverso la rete interna della struttura sanitaria). In Sicilia, solo il 50% dei partecipanti ha segnalato l'esistenza di un ambulatorio dedicato alla valutazione del rischio CV o metabolico nei propri ospedali. Molti di questi ambulatori non sono direttamente collegati alla medicina interna, ma si trovano sotto la gestione di altri reparti, come cardiologia o diabetologia; nelle Marche gli ambulatori sono presenti a macchia di leopardo e questo limita la possibilità di un approccio realmente interdisciplinare ed integrato. In Toscana la situazione è variegata, infatti alcuni centri di medicina interna possono prescrivere gli inibitori di PCSK9, altri non lo possono fare. In Liguria c'è un unico centro a gestione internistica.
  12. Tutti i centri specialistici di II° livello dovrebbero: i) effettuare diagnosi differenziale e rilasciare l'esonazione 025.272.0 o 2; ii) stratificare il rischio CV; iii) stabilire l'obiettivo lipidico secondo le linee guida; iv) proporre una terapia di I° livello con statine +/- ezetimibe o fibrato; v) effettuare un follow-up; vi) effettuare diagnosi appropriata ed eventuale intolleranza a farmaci; vii) proporre acido bempedoico o PCSK9 inibitori in add-on alla terapia di I° livello valutando la distanza dal target.
  13. Il centro di III° livello dovrebbe: i) richiedere in modo appropriato un test genetico e interpretarlo per dislipidemie di una certa gravità che richiedono una gestione specifica; ii) diagnosticare e certificare le malattie rare del metabolismo lipidico, con rilascio dell'esonazione RCG070, prerogativa esclusiva del centro; iii) proporre terapie innovative anche in contesti sperimentali, partecipando a trial internazionali di fase III, studi sugli outcomes o studi spontanei.
  14. Identificata la tipologia di pazienti, il centro di II° livello dovrebbe inviare al centro di III° livello: i) il paziente con valori lipidici "estremi": C-LDL >300 mg/dL, trigliceridi > 1000 mg/dL anche dopo dieta e astensione da alcolici, con o senza pancreatite, HDL <20 mg/dL; ii) il paziente con valori lipidici non controllati nonostante l'aderenza documentata alle terapie: LDL >160 mg/dL in triplice terapia, TG >400 mg/dL in fibrato +/- statina; iii) il paziente con aterosclerosi multidistrettuale non spiegata dai comuni fattori di rischio o con forte familiarità per CAD; iv) il paziente con Lp(a) > 175-200 mmol/L; v) il paziente affetto da obesità in prevenzione secondaria e primaria motivato ai farmaci GLP-1.
  15. Problematiche prescrittive: non in tutte le regioni gli internisti possono prescrivere farmaci ipolipemizzanti di II° livello. Ad esempio, in Puglia i problemi di budget limitano fortemente la possibilità di prescrivere farmaci ad alto costo come gli inibitori di PCSK9 e anche l'uso di acido bempedoico è complicato, in alcune aree, da richieste di motivazioni oltre quelle previste dalla scheda di prescrizione (ad es. la documentata intolleranza alla statina). È, comunque, auspicabile in futuro rivedere il numero e la distribuzione dei centri prescrittori per i PCSK9i.
  16. Viene rilevata la criticità nella valutazione sistematica dell'assetto lipidico nei pazienti ricoverati in Medicina Interna. Manca la valutazione sistematica dell'assetto lipidico nei pazienti ricoverati; nonostante si tratti di dati essenziali, misurazioni come l'assetto lipidico (colesterolo, trigliceridi, HDL, LDL) non sono sempre raccolte sistematicamente per tutti i pazienti all'ingresso; quando questi dati sono disponibili, il calcolo effettivo del rischio CV è una pratica meno comune di quanto dovrebbe essere.
  17. Proposte organizzative: in che modo potrebbe essere possibile ottimizzare i flussi di questi pazienti dall'ambulatorio del medico di medicina generale sino al centro di III° livello? È ipotizzabile organizzare un filtro (ambulatorio?) che sia in grado di intercettare quale paziente debba arrivare ad essere valutato/trattato nel centro di III° livello e quale invece possa essere trattato in modo più agevole da un centro di I°/II° livello già presente sul territorio di riferimento. Viene proposta la creazione di un teleconsulto tra centro di II° e III° livello.
  18. Si evidenzia la necessità di un dietista di riferimento o di una rete di dietisti a cui affidare il paziente anche per i centri di II livello.
  19. Ruolo del medico di medicina generale: emerge l'importanza di creare una rete efficace tra i medici di medicina generale e i centri specializzati. La collaborazione tra medici di medicina generale e specialisti, attraverso una rete ben strutturata, è essenziale per garantire diagnosi precoci, trattamenti efficaci e prevenire complicanze CV a lungo termine.
  20. È sottolineata l'importanza di un approccio personalizzato e multidisciplinare del paziente con dislipidemia
  21. Nel complesso è stato rilevato che nonostante le linee guida siano chiare, la gestione pratica del rischio CV è ancora insoddisfacente, con molti pazienti che non raggiungono i target di C-LDL. Vi è una necessità urgente di formazione per i medici riguardo alla stratificazione del rischio e al trattamento efficace, incluse le opzioni farmacologiche avanzate, e alla promozione dell'aderenza terapeutica. Viene sottolineata l'importanza di un approccio aggressivo, ma bilanciato, nella gestione del rischio CV, sfruttando le più recenti evidenze scientifiche e le innovazioni terapeutiche per ottenere un impatto significativo sulla salute pubblica, salvaguardando la sostenibilità delle scelte terapeutiche.
  22. La gestione proattiva del rischio CV può essere migliorata con attività strutturate, come *screening* di prevenzione tramite calcolatori facilmente utilizzabili, da attuare nelle farmacie. Questo permetterebbe di ridurre i tempi di attesa e di trattare in modo tempestivo i fattori di rischio e i danni d'organo, riducendo gli eventi fatali e non fatali. Inoltre, va considerato che i pazienti con malattia vascolare periferica, come i diabetici, presentano un rischio più elevato rispetto ai pazienti con malattia CV o cerebrovascolare.

23. Al momento, manca un percorso ben strutturato che consenta di indirizzare i pazienti a maggior rischio verso un centro specialistico, come un *lipid center*. Di conseguenza, la gestione di questi pazienti tende a rimanere nelle mani dei cardiologi o dei medici di medicina generale, senza una chiara distinzione nei casi che richiederebbero un intervento più mirato.

## Bibliografia

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020;41:2313-30.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
- Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393-404.
- Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk. *BMC Med* 2020;18:320.
- Soffer GR, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *ATVB* 2022;42:e48-60.
- Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;7:3227-327.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters JE, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-78.
- Pirillo A, Catapano AL, Norata D. Bempedoic acid: from pharmacology to clinic. *GIA* 2019;10:40-9.
- Di Fusco S, Aquilani S, Spinelli A, et al. ANMCO Expert opinion: Bempedoic acid place in therapy for hypercholesterolemia management. *G Ital Cardiol* 2023;24:490-8.
- Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457.
- Roth EM, Davidson MH. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety. *Rev Cardiovasc Med* 2018;19: S31-46.
- Zhang Y, Chen H, Hong L, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol* 2023;14: 1260921.
- Ference B, Graham I, Tokgozoglul L, et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Serie. *JACC* 2018;72:10.
- Colivicchi F, Arca M, Di Fusco SA, et al. STEP-RCV Project: Scientific Expert Panel per i pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto: come ottimizzare la terapia ipolipemizzante. *G Ital Cardiol* 2024;25:318-26.
- Banach M, Penson PE, Farnier M, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis* 2023;79:2-11.
- Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons why combination therapy should be the new standard of care to achieve the LDL-cholesterol targets : lipid-lowering combination therapy. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:66.
- Banach M, Reiner Z, Surma S, et al. 2024 Recommendations on the optimal use of lipid-lowering therapy in established atherosclerotic cardiovascular disease and following acute coronary syndromes: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs* 2024;84:1541-77.
- Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, Drexel H, et al. Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2025;11:367-79.
- Russo V, Ratti G, Parrella A, et al. Clinical utilization and performance of bempedoic acid in an Italian real-world setting: insight from Campania region. *J Clin Med* 2025;14:1839.
- Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 2022;16:361-75.
- Bytyci I, Penson P, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:3213-23.
- Corsini A, Scicchitano P. Acido bempedoico: meccanismo d'azione. *G Ital Cardiol* 2021;22:9S-14S.
- Räber L, Ueku Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 2022;327: 1771-81.
- Barbieri L, Tumminello G, Fichtner I, et al. PCSK9 and coronary artery plaque—new opportunity or red herring? *Curr Atheroscler Rep* 2024;26:589-602.
- Gargiulo P, Basile C, Cesaro A, et al. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: a single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT). *Atherosclerosis* 2023;366:32-39.
- Gargiulo P, Marzano F, Crisci M, et al. Real-world efficacy and safety of inclisiran: a single-country, multicenter, observational study (CHOLINET Registry) *J Am Coll Cardiol* 2025;85:536-40.
- Bellia A, Alletto L, Arca M, et al. Osservatorio sull'aderenza alla terapia ipolipemizzante nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. *GIHTAD* 2023;16:1.
- Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, et al. Role of adherence to long-term drug therapy in patients with cardiovascular disease: an Italian intersocietary consensus document. *G Ital Cardiol* 2014;15:3S-10S.

*Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.*

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

## Conclusioni

Sara Rotunno

UOC Medicina Interna, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

Corrispondente: E-mail: sararotunno80@gmail.com

L'attuale scenario epidemiologico è caratterizzato da un progressivo aumento della prevalenza delle patologie cardiovascolari, alimentato dalla crescente incidenza dell'obesità e dei disordini metabolici. In questo contesto critico, l'aterosclerosi si conferma l'anello di congiunzione patogenetico fondamentale, la cui gestione non può prescindere da una visione clinica integrata.

È pertanto prioritario ribadire la centralità della prevenzione cardiovascolare, promuovendo iniziative di formazione continua sulla stratificazione del rischio e sulla presa in carico dei pazienti più complessi, specialmente all'interno del setting della medicina interna.

L'internista deve consolidare il proprio ruolo di figura clinica di riferimento: a lui spetta il compito di riconoscere precocemente e interpretare correttamente i marker prognostici, guidando il percorso diagnostico-terapeutico con competenza e visione d'insieme.

Dall'analisi emerge una diffusa consapevolezza sulla necessità di un intervento precoce e proattivo. La prevenzione, sia primaria che secondaria, deve evolvere verso una crescente personalizzazione della cura, adattando le strategie terapeutiche alle specifiche caratteristiche fenotipiche e genetiche del paziente.

Infine, sebbene il ruolo del medico di medicina generale sia unanimemente riconosciuto come pilastro del sistema, persistono criticità legate alla carenza di strumenti digitali, alla limitata interoperabilità dei sistemi informativi e alla frammentazione dei percorsi assistenziali. Risulta quindi indispensabile implementare una rete strutturata intra-ospedaliera e un'efficace integrazione ospedale-territorio, elementi cardine per garantire la continuità della cura e il successo clinico a lungo termine nella protezione della salute dei nostri pazienti.

## LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

### STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.  
*Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
  - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
  - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
  - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

**NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.**

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

### BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare *3 autori, et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
  - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
  - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
  - c. Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

#### *Articolo standard su Rivista*

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

#### *Proceedings*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

#### *Articoli i cui autori sono Organizzazioni*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

#### *Libri*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

### MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

#### *Monografie*

Gli Autori dovranno fare riferimento agli Editors-in-Chief o alle persone da loro designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento a Francesco Dentali ([francesco.dentali@asst-settelaghi.it](mailto:francesco.dentali@asst-settelaghi.it)), Fulvio Pomerio ([fulviopomerio@yahoo.it](mailto:fulviopomerio@yahoo.it)) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e

correzioni. Francesco Dentali e Fulvio Pomerio raccoglieranno poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederanno all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

#### Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: [giulia.bertoni@pagepress.org](mailto:giulia.bertoni@pagepress.org)

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

#### NOTA PER GLI AUTORI

*I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.*

*Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM ([www.italjmed.org](http://www.italjmed.org)) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.*

#### STAFF EDITORIALE

Giulia Bertoni, Journal Manager  
[giulia.bertoni@pagepress.org](mailto:giulia.bertoni@pagepress.org)

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

#### QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

#### PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications  
via A. Cavagna Sangiuliani 5  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.1549020



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: marzo 2026



