



## La riduzione dei livelli plasmatici di LDL diventa sempre più stringente: cosa suggeriscono le nuove linee guida ESC/EAS?

Aprile 2021

Ogni anno, in Europa, le malattie cardiovascolari (CVD) sono responsabili di oltre quattro milioni di decessi. Le nuove linee guida congiunte della European Society of Cardiology (ESC) e dell'European Atherosclerosis Society (EAS) forniscono raccomandazioni aggiornate su come modificare i livelli dei lipidi plasmatici per ridurre le CVD, attraverso lo stile di vita e i farmaci, ma anche grazie all'uso di integratori alimentari di comprovata efficacia. Nell'articolo [2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk](#) emerge che per prevenire le CVD bisognerebbe abbassare il più possibile i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità LDL-C. Gli esperti europei, nelle nuove linee guida, propongono un approccio molto aggressivo, con target di riduzione dell'LDL-C più bassi rispetto alle linee guida precedenti (2016). Questo metodo crea ulteriori problemi ai clinici nel management del paziente che nonostante le terapie farmacologiche non è a target lipidico. Nei pazienti a rischio molto alto e ad alto rischio si raccomanda una riduzione dell'LDL-C inferiore a 1,4 mmol/l (<55mg/dl) e 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl), rispettivamente; mentre per i soggetti a rischio moderato bisognerebbe considerare un target di LDL-C inferiore a 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl). Oltre al colesterolo LDL, ad aumentare il rischio di CVD concorre anche l'innalzamento dei trigliceridi, sebbene questo parametro rappresenti un fattore di rischio per la quale le linee guida ESC/EAS suggeriscono l'uso di farmaci solo nei pazienti già ad alto rischio e con valori di trigliceridi superiori a 2,3mmol/l (>200 mg/dl), e quando, pur migliorando lo stile di vita, non si riesce ad apportare una riduzione sufficiente. Purtroppo, però, a differenza del colesterolo LDL, le terapie farmacologiche non consentono riduzioni drastiche anche del valore dei trigliceridi.

### Quali sono i limiti della terapia farmacologica?

Per i soggetti con rischio molto alto e alto, i parametri di LDL-C sono molto stringenti; spesso questi soggetti hanno anche altre comorbidità e sono già in trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti. Per queste ragioni le raccomandazioni ESC/EAS enfatizzano le terapie combinate, in quanto una sola classe di farmaci difficilmente porta a target il paziente. Insieme alla statina ad alta intensità con la massima dose tollerata, l'aggiunta di ezetimibe porta ad una riduzione ulteriore dell'LDL-C di circa il 15%. Questa riduzione molte volte non è sufficiente al paziente per raggiungere il goal terapeutico. Come ultimo approccio si raccomandano di introdurre gli inibitori del PCSK9.

Uno dei problemi più frequenti in questi pazienti è dato dalla non aderenza alla terapia; tra i farmaci più abbandonati ci sono infatti le statine per il sopraggiungere di effetti collaterali.

Inoltre, c'è da tenere presente che le statine non sono raccomandate in donne in pre-menopausa, che hanno in programma una gravidanza o che non utilizzano una contraccezione adeguata.

### Oltre ai farmaci e allo stile di vita come si riducono i parametri lipidici?

Già nella precedente edizione del 2016, le linee guida ESC/EAS approfondivano il capitolo degli integratori alimentari e anche in questa versione viene suggerito di preferire molecole con comprovata efficacia e con una buona tollerabilità. Tra le sostanze segnalate si evidenzia il riso rosso fermentato (monacolina K), che avendo un meccanismo simil-statina, è in grado di ridurre in maniera efficace il colesterolo LDL, se le concentrazioni di monacolina K sono adeguate (10 mg) e se l'estratto è purificato da sostanze tossiche o non farmacologicamente attive. La monacolina K però non può essere aggiunta ai pazienti in trattamento con le statine, avendo un meccanismo d'azione sovrapponibile. La berberina è, tra le varie molecole, quella maggiormente indagata; una recente metanalisi ha confermato che questa sostanza è in grado di ridurre i livelli di LDL-C e dei trigliceridi nell'uomo confrontata allo stile di vita o al placebo. Inoltre, non avendo un

meccanismo d'azione simile alle statine può essere associata alle terapie farmacologiche. Purtroppo, però la biodisponibilità della berberina è oggetto di dibattito, in quanto rappresenta il limite di questa molecola. La berberina viene suggerita anche nel Position paper inter-societario *Nutraceutici, integratori e alimenti funzionali nel controllo della colesterolemia - Una guida per il medico*, come possibile soluzione in associazione alle terapie farmacologiche per i soggetti con una risposta clinica non adeguata. Grazie al suo meccanismo d'azione di up-regulation dei recettori LDL e di modulazione dei livelli di PCSK9, la berberina risulta una molecola versatile da poter usare in *add-on* therapy per migliorare la performance terapeutica delle statine, dell'ezetimibe e dei fibrati.