

Inquadramento e trattamento delle dislipidemie tra vecchi e nuovi orizzonti

Le alterazioni del metabolismo lipidico rappresentano da tempo una condizione di spiccato interesse, a causa del loro legame con l'aterosclerosi e quindi con il rischio cardiovascolare. La diagnosi, il corretto inquadramento e il trattamento fanno parte di un percorso ragionato in base a quello che è finora conosciuto e alle caratteristiche individuali del paziente

a cura di: **Pasquale De Luca**¹
con la collaborazione di: **Vito Sollazzo**², **Antonio De Luca**²

Com'è noto, le dislipidemie consistono nell'aumento del colesterolo plasmatico, dei trigliceridi, o di entrambi, o in un basso livello di colesterolo Hdl (Hdl-C) che contribuisce allo sviluppo di aterosclerosi. Le cause possono essere primitive (genetiche) o secondarie. La diagnosi si pone misurando i livelli plasmatici del colesterolo totale, dei trigliceridi e delle singole lipoproteine. Il trattamento comporta modificazioni dietetiche, esercizio fisico e farmaci ipolipemizzanti.

Introduzione

Le dislipidemie sono le condizioni patologiche nelle quali si verifica un abnorme incremento della quota di lipidi (iperlipidemie) o di frazioni lipoproteiche circolanti.

I grassi provenienti dall'alimentazione passano dall'intestino al sangue e da qui al parenchima epatico: essendo insolubili in acqua vengono trasportati in complessi molecolari detti lipoproteine. Le lipoproteine sono dunque molecole formate da

lipidi (trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi) e da una parte proteica detta apoproteina. Questa, oltre a veicolare i lipidi stabilizzandoli, rende possibile il riconoscimento dei recettori per l'assorbimento dei grassi da parte del fegato e di altri tessuti.

Dal punto di vista eziologico, esistono diverse forme di alterazioni del metabolismo lipidico: *fisiologiche reattive, secondarie, alterazioni primitive (familiari)* (tabella 1).

Il grande interesse suscitato dalle alterazioni del metabolismo lipidico è legato alla correlazione fra quest'ultime e l'aterosclerosi e quindi le malattie cardiovascolari. Il rischio aterosclerotico differisce secondo il tipo di lipoproteina coinvolta; solo le lipoproteine Hdl sembrano avere un ef-

fetto cardioprotettivo, infatti i loro livelli plasmatici sono inversamente correlati con il rischio di malattia cardiovascolare.

La dislipidemia più chiaramente associata alla malattia aterosclerotica è l'ipercolesterolemia con incremento delle lipoproteine Ldl; per contro l'aumentato livello dei chilomicroni (ipertrigliceridemia) non sembra comportare un'aumentata aterogenicità, e l'incremento di chilomicroni e Vldl è associato ad una aterogenicità bassa.

Approccio clinico-diagnostico

Le dislipidemie possono manifestarsi con arteriosclerosi e conseguenti affezioni (cardiopatia ische-

TABELLA 1

Distinzione delle dislipidemie dal punto di vista eziologico

Forme fisiologiche reattive, secondarie all'apporto alimentare. Comprendono:

- ipertrigliceridemia da eccesso di alcolici e pasti abbondanti
- ipercolesterolemia da eccesso di grassi

Forme secondarie. Comprendono:

- Ipertrigliceridemia da obesità, alcol, diabete mellito mal controllato
- Ipercolesterolemia da alimentazione sbagliata, colestasi, sindrome nefrosica, ipotiroidismo, farmaci (per esempio tiazidici, betabloccanti)

Alterazioni primitive (familiari) del metabolismo lipidico.

¹ S.C. Medicina Interna
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG

² S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG



mica, arteriopatia obliterante periferica, ictus), pancreatite (in caso di ipertrigliceridemia con valori di trigliceridi >500 mg/dl), xantomi, steatosi epatica (nell'ipertrigliceridemia). È indicato il dosaggio dei trigliceridi, del colesterolo totale e delle sue frazioni Hdl e Ldl.

Algoritmo terapeutico

Occorre anzitutto il trattamento della patologia di base nelle forme secondarie: controllo ottimale del diabete mellito, trattamento dell'ipotiroidismo, normalizzazione del peso, sospensione degli alcolici. Fondamentale è l'eliminazione di ulteriori fattori di rischio (ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta). Importante è il regime dietetico per ridurre il colesterolo (riduzione/eliminazione dei grassi, apporto di fibre e scorie, consumo di pesce, normalizzazione del peso) e i trigliceridi (sospensione degli alcolici, normalizzazione del peso). I farmaci ipolipemizzanti comprendono:

- **Derivati dell'acido fibrico:** fenofibrato, gemfibrozil. I livelli di trigliceridi sono ridotti del 35-50%. Il **gemfibrozil** non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con *clearance* della creatinina molto ridotta. Dolore addominale e nausea sono gli effetti collaterali più comuni. L'incidenza di calcoli biliari è aumentata nei pazienti che assumono derivati dell'acido fibrico, a causa dell'aumentato contenuto di colesterolo nella bile. I pazienti in terapia con warfarin devono controllare strettamente il loro tempo di protrombina se iniziano ad assumere gemfibrozil. Con il **fenofibrato** si possono avere lievi fastidi gastrointestinali e, meno frequentemente, eruzioni cutanee e prurito. Un aumento delle transaminasi si verifica nel 5% circa dei pazienti, ma si normalizza con la sospensione del farmaco. Talora sono stati riportati mialgie e un aumento

della Ck. Oltre a essere utilizzato per abbassare i trigliceridi, il fenofibrato può essere utile in alcuni pazienti con iperlipidemia combinata che hanno livelli di Ldl-colesterolo moderatamente aumentati e trigliceridi alti.

- **Le resine a scambio ionico o sequestranti gli acidi biliari** (per es. la colestiramina) riducono le Ldl del 15-30%. Poiché le resine possono aumentare i trigliceridi, non dovrebbero essere utilizzate in monoterapia nei pazienti con trigliceridi >250 mg/dl. È consigliabile la somministrazione 1-2 volte al giorno in prossimità dei pasti. Le resine possono essere combinate con l'acido nicotinico e con gli inibitori della reduttasi nei pazienti con considerevoli aumenti del colesterolo Ldl quando sono richieste riduzioni maggiori di questo parametro. Gli effetti collaterali più comuni delle resine sono gonfiore addominale, feci dure e stipsi. L'inizio della terapia con basse dosi e l'uso di emollienti fecali o di psillio possono migliorare la *compliance*. I pazienti con stipsi importante non sono di solito buoni candidati all'uso delle resine. Questi farmaci hanno perso molta importanza nell'ultimo decennio.

- **L'acido nicotinico (chiamato anche niacina)** può ridurre i livelli di trigliceridi, aumentare le Hdl e, ad alte dosi, ridurre le Ldl. È particolarmente utile nell'iperlipidemia combinata e nei pazienti con bassi livelli di Hdl. La niacina richiede un'approfondita educazione del paziente a causa dell'occorrenza di vampate e altri effetti collaterali, quali nausea ed astenia; le vampate possono essere ridotte iniziando con basse dosi, assumendo aspirina prima delle dosi iniziali e facendo assumere al paziente acido nicotinico ai pasti. L'uricemia, la glicemia e le transaminasi sieriche dovrebbero essere monitorate ogni 6-8 settimane durante una fase di aggiustamento della dose; l'acido nicotinico dovrebbe essere evitato nei pazienti con

storia di gotta, ulcera peptica attiva, malattie epatiche e diabete. Un derivato con uguale efficacia ma migliore tollerabilità è l'acipimox.

- **Inibitori della sintesi del colesterolo (statine o inibitori della Hmg-CoA reduttasi):** atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina. Riducono bene il colesterolo nella maggior parte dei pazienti; l'Ldl-colesterolo può diminuire del 20-60%, a seconda del farmaco e delle dosi. Le varie statine hanno meccanismo d'azione ed effetti collaterali simili. L'atorvastatina ha un'emivita più lunga, di circa 13 ore, rispetto agli altri inibitori della reduttasi, che hanno emivita di 2-3 ore circa e possono essere date in qualsiasi ora del giorno; la pravastatina e la fluvastatina possono essere somministrate lontano dai pasti, preferibilmente di sera. Gli effetti collaterali si verificano infrequentemente (nel 5% circa dei pazienti) e comprendono più comunemente meteorismo, flatulenza, nausea e indigestione. I test di funzionalità epatica dovrebbero essere controllati ogni 6 settimane nei primi 3 mesi e successivamente ogni 6 mesi. Nell'1% circa dei pazienti si è osservato un aumento delle transaminasi a oltre 3 volte il limite superiore normale, anche dopo 15 mesi dall'inizio della terapia; in tali casi, il farmaco deve essere sospeso. La miopatia è un effetto collaterale infrequente, ma è stata descritta più spesso quando gli inibitori della reduttasi sono associati a ciclosporina, gemfibrozil, niacina o eritromicina.

- **Inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo:** l'ezetimibe (disponibile anche in associazione con la rosuvastatina e la simvastatina) riduce, agendo a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue, l'assorbimento del colesterolo ma non quello di ormoni steroidei e vitamine liposolubili. Riduce le Ldl del 18% e i trigliceridi dell'8%, au-

menta le Hdl del 3%; è generalmente ben tollerato ma bisogna evitarne l'impiego in caso di epatopatie.

- **L'acido bempedoico**, è un inibitore dell'adenosina trifosfato citrato liasi (Atp citrato liasi o Acly), che altera la sintesi di colesterolo nel fegato e aumenta i recettori Ldl. Abbassa il colesterolo Ldl (Ldl-C) dal 15 al 17%. È particolarmente utile nei pazienti con effetti avversi muscolari associati alle statine, perché non causa dolore muscolare o debolezza. Può essere utilizzato come monoterapia o come aggiunta ad altre terapie ipolipemizanti. I rischi comprendono l'iperuricemia e la rottura del tendine.

- **Gli anticorpi monoclonali anti-Pcsk9** (alirocumab, evolocumab) sono disponibili come iniezioni sottocutanee somministrate una o due volte al mese. Questi farmaci evitano che il Pcsk9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) si leghi ai recettori Ldl, con conseguente miglioramento della loro funzione. Il colesterolo Ldl viene abbassato dal 40 al 70%. Un test degli esiti cardiovascolari con l'evolocumab e l'alirocumab, ha mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche.

- **Il SiRna** (small interfering Rna, traducibile come Rna interferente breve) che ha come *target* Pcsk9 viene somministrato in iniezioni sottocutanee ogni sei mesi. L'**inclisiran** inibisce la produzione di Pcsk9 nel fegato, prolungando così l'attività dei recettori Ldl e abbassando i livelli di Ldl-C. L'inclisiran può essere usato in aggiunta alla dieta e alla terapia con statine massimamente tollerata per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o ipercolesterolemia familiare eterozigote.

- **Gli acidi grassi polinsaturi essenziali o Pufa** (*Poli Unsaturated Fatty Acids*) sono precursori degli eicosanoidi, molecole coinvolte nei pro-

cessi di infiammazione, trombosi e immunità. Gli omega-3 (il cui precursore è un acido grasso essenziale, l'acido linolenico reperibile nei semi di lino, noci, soia e pesci di acqua fredda tipo acciughe, sgombri, aaringhe, tonni, trote, sarde, sardine e salmoni) in particolare sarebbero dotati di proprietà antiaritmiche, antiaterogeniche, antiaggreganti e antinfiammatorie; riducono la produzione epatica di Vldl, i trigliceridi e, in misura minore, la colesterolemia, aumentano le Hdl del 5-6% e stabilizzano la placca aterosclerotica. Sono disponibili in commercio prodotti a base di acidi grassi polinsaturi omega-3, come l'acido eicosapentaenoico (Epa) e l'acido docosaesaenoico (Dha) che sono responsabili dell'effetto favorevole delle diete a base di pesce.

- **L'ipertrigliceridemia** in particolare può essere trattata con **acido nicotinic**, con un derivato dell'acido fibrinico e l'olio dei pesci in associazione alla dieta. Le statine possono essere efficaci nei pazienti con ipertrigliceridemia lieve o moderata associata a elevati livelli di Ldl-colesterolo.

Conclusioni

Elevati livelli di lipidi sono un fattore di rischio per l'aterosclerosi e quindi possono portare a coronaropatia sintomatica e a malattia arteriosa periferica.

Le cause di dislipidemia comprendono uno stile di vita sedentario con eccessiva assunzione dietetica di calorie, grassi saturi, colesterolo, e anomalie genetiche del metabolismo lipidico. Occorre diagnosticare con profilo lipidico sierico (misura del colesterolo totale, dei trigliceridi, e delle frazioni Hdl ed Ldl). I *test di screening* devono essere fatti all'età di 9-11 anni e ancora a 17-21 anni (2-8 anni se esiste una storia familiare di grave iperlipidemia o coronaropa-

tia prematura o altri fattori di rischio); gli adulti sono monitorati ogni 5 anni a partire dall'età di 20 anni. Il trattamento con una statina è indicato per ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica per tutti i pazienti a rischio come definito dall'*American College of Cardiology/American Heart Association* e per quelli che hanno certe altre combinazioni di fattori di rischio e livelli elevati di lipidi.

È utile ottimizzare l'aderenza terapeutica, i cambiamenti dello stile di vita e l'uso di statine prima di aggiungere un farmaco diverso; se un paziente ha un livello di colesterolo Ldl >70 mg/dL (>1.8 mmol/l) con malattia cardiovascolare aterosclerotica ad alto rischio, è ragionevole aggiungere l'ezetimibe o un inibitore del Pcsk9. Un altro trattamento dipende dall'anomalia lipidica specifica, ma deve sempre includere cambiamenti di stile di vita, trattamento dell'ipertensione e del diabete, smettere di fumare e, in alcuni pazienti con un aumentato rischio di infarto miocardico o morte per coronaropatia, aspirina quotidiana a basso dosaggio.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Ancha Siri, Auberle Christine et al. *"Il Washington Manual di Terapia Medica"*, Antonio Delfino Editore, 2024.
- Bartoccioni Sandro, Zaira Margiacchi *"Terapia 2025"*, Com Edizioni, 2025.
- Brunton Laurence L., Knollmann Björn C. *"Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics"*, McGraw-Hill, 2023.
- De Luca Pasquale et al. *"Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica"*, Società Editrice Universo, 2021.
- Feather Adam, Randall David et al. *"Kumar and Clark's Medicina Interna"*, Piccin, 2024.
- Goldman Lee, Cooney Kathleen A. et al. *"Goldman-Cecil Medicine"*, Elsevier, 2023.
- Kellerman Rick D, Heidelbaugh Joel J, et al. *"Conn's Current Therapy 2025"*, Elsevier Science Health, 2025.
- Longo Dan, Fauci Anthony S. et al. *"Harrison's Principles of Internal Medicine"*, McGraw-Hill, 2025.
- Papadakis Maxine, Rabow Michael W. et al. *"Current Medical Diagnosis and Treatment"*, McGraw-Hill Education, 2025.
- Potestà Pasquale. *"Manuale-Prontuario di diagnostica e terapia medica"*, Verduci, 2025.
- Rugarli Claudio *"Medicina Interna Sistemica"*, Edra, 2021.