

## ADI FLASH N. 35

### TERAPIA NON FARMACOLOGICA DELLE DISLIPIDEMIE. AGGIORNAMENTO DELLE LINEE GUIDA

*A cura di Pierandrea Vinci*

*Dip. Universitario Clinico di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute.  
UCO, Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia,  
Università di Trieste. Sezione ADI-Friuli Venezia Giulia*

#### **Introduzione**

Nel mondo occidentale si assiste ad un grande aumento di sovrappeso, obesità, diabete tipo II e patologie croniche associate a dislipidemie, con aumento del rischio cardiovascolare. In queste condizioni si sviluppano frequentemente alterazioni del profilo lipidico inquadrabili in quella che viene definita dislipidemia aterogena, caratterizzata da aumento della trigliceridemia (>150 mg/dl), basso colesterolo-HDL (< 48 mg/dl nella donna, < 40 mg/dl nell'uomo) ed alterazioni qualitative delle LDL circolanti (LDL piccole e dense). La patogenesi di questo profilo aterogeno risiede nell'insulino-resistenza che determina un aumento del flusso di NEFA dagli adipociti viscerali al fegato, un'augmentata sintesi di VLDL con incremento del pool dei trigliceridi, l'attivazione del trasportatore CEPT che arricchisce di trigliceridi HDL e VLDL ed inoltre l'attivazione della lipasi epatica con formazione di LDL piccole e dense. Gli obiettivi terapeutici della dislipidemia sono la riduzione della colesterolemia LDL a valori <100 mg/dl e della colesterolemia non-HDL (totale – HDL) a valori < 130 mg/dl. Nello studio MoMa, da noi condotto tramite misurazioni dirette, in una popolazione generale della pedemontana pordenonese, in Friuli Venezia Giulia, di età media, sovrappeso e obesità sono risultati presenti rispettivamente nel 47% e 14% degli uomini e nel 28% e 22% delle donne. Livelli di trigliceridemia >150 mg/dl sono stati rilevati nel 36% delle donne e nel 58% degli uomini, e livelli di colesterolemia HDL (< 48 mg/dl nella donna, < 40 mg/dl nell'uomo) intorno al 50% dei casi, in entrambi i sessi. I dati sia nazionali, sia regionali sottolineano la necessità di implementare strategie di prevenzione sia primaria, sia secondaria. Un cambiamento dello stile di vita ha un ruolo rilevante, come dimostrato da diversi studi epidemiologici e di intervento. Le linee guida sul tema vengono pertanto continuamente aggiornate. Obiettivo di questa relazione è quello di riassumere i contenuti delle più recenti indicazioni.

#### **Ultimi dati in letteratura**

Nel trattamento delle dislipidemie il traguardo fondamentale per un'efficiente prevenzione cardiovascolare, a tutti i livelli di rischio accertati, è il controllo di: colesterolemia totale (CT), LDL, HDL e della trigliceridemia (TG). Nel 2016 sono state pubblicate le linee guida ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie, elaborate da una Task Force multinazionale, afferente all'European Society of Cardiology (ESC) e all'European Atherosclerosis Society (EAS), con il contributo dell'European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Queste linee guida rappresentano un aggiornamento di quelle pubblicate dalle stesse società nel 2011. In Europa inoltre, l'ESC ha pubblicato nel 2014 e nuovamente nel 2017 delle linee guida indipendentemente da altre società scientifiche del settore. Sono inoltre disponibili le indicazioni della ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) del 2013. Lo stile di vita ha un ruolo fondamentale sia nella prevenzione primaria, sia in quella secondaria. Prima dell'impiego dei farmaci, deve essere provata in tutti i casi e per un tempo congruo (tre-sei mesi) un'adeguata azione non farmacologica: alimentazione ed attività fisica (sono consigliati almeno 30 minuti al giorno di cammino a passo rapido, con una velocità tra 4-6 km/ora).

Lo stile di vita influenza non solo la lipidemia, ma anche altri fattori di rischio, quali sovrappeso, pressione arteriosa e metabolismo glucidico.

Le recenti linee guida sono state suddivise in 3 sottogruppi in relazione al controllo dei livelli ematici di CT e LDL, TG ed HDL. Tutte le linee guida citate presentano contenuti piuttosto convergenti sullo stile alimentare consigliato nella prevenzione primaria e secondaria delle dislipidemie. Le indicazioni principali riguardano: (1) la limitazione di cibi ricchi in acidi grassi saturi Trans (derivati dall'idrogenazione parziale di oli vegetali, ampiamente utilizzati nell'industria alimentare, soprattutto nei prodotti da forno e di pasticceria) e acidi grassi saturi tra cui latte e derivati a pieno tenore di grassi, carni e salumi grassi, ecc; (2) la limitazione di zuccheri semplici e cereali raffinati; (3) consumo più frequente di frutta, verdura, legumi, cereali integrali (ricchi di fibre) e di olio di oliva; (4) consumo di pesce azzurro, noci, semi e olio di lino, ricchi di omega-3. Nelle linee guida un denominatore comune è il riferimento all'importanza di seguire un modello alimentare la cui efficacia sembra derivare dall'integrazione dei componenti e dalla complessità nel suo insieme. In particolare, si fa riferimento alla dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), di origine americana, e al modello della dieta Mediterranea, nelle sue versioni più recenti. La differenza principale tra questi due modelli è nel consumo di olio di oliva extravergine (EVO) come condimento quotidiano. Gli studi PREDIMED hanno confermato il ruolo di rilievo dell'EVO.

Le linee guida offrono indicazioni anche su specifici componenti alimentari e cibi funzionali che hanno dimostrato un'efficacia nel controllo delle dislipidemie. Tra questi: la fibra alimentare, gli acidi grassi polinsaturi omega-3 (n-3 PUFA), i fitosteroli ed i fitostanoli, le proteine della soia, il riso rosso fermentato, la berberina e i policosanoli. Sulla base degli ultimi studi non viene più raccomandata la supplementazione con n-3 PUFA nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari ovvero viene specificato che la supplementazione venga limitata a soggetti con ipertrigliceridemia refrattaria ad altri trattamenti. La berberina, in base ai dati disponibili fino ad oggi, sembra essere promettente nel trattamento delle dislipidemie, la sua efficacia, però va confermata da ulteriori studi.

Le linee guida ESC/EAS riportano una graduatoria sulla magnitudine di efficacia delle diverse modificazioni dietetiche suggerite. Un valore massimo viene attribuito alla riduzione degli acidi grassi saturi e trans per il controllo della colesterolemia (CT e LDL); alla perdita di peso ed al ridotto introito di bevande alcoliche nei casi di ipertrigliceridemia ed all'aumento dei livelli di attività fisica per favorire l'incremento di HDL.

Se un consumo abituale di frutta è raccomandato, nei soggetti in terapia ipolipemizzante con statine viene generalmente sconsigliato il consumo di pompelmo e del suo succo. Questo agrume infatti contiene delle furanocumarine capaci di aumentare gli effetti farmacologici di alcune statine (atorvastatina, simvastatina, lovastatina) attraverso l'inibizione, a livello intestinale, dell'attività di un'isoforma della superfamiglia del Citocromo P450 (CYP3A4). Questo effetto si è visto essere correlato alla quantità di assunzione del pompelmo e al timing di introito del frutto rispetto al farmaco. Valutazioni recenti che hanno utilizzato una quantità di succo di pompelmo pari a circa 250 ml al giorno, hanno mostrato che il rischio di effetti collaterali da associazione con statine è minimo, mentre i livelli di LDL si riducono dal 37%, per effetto della sola statina, al 48% con l'associazione di statina e 250 ml di succo di pompelmo. L'azione sinergica tra succo di pompelmo e statina ha inoltre favorito, rispetto alla sola terapia farmacologica, una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari di un ulteriore 10%.

### **Highlights nella pratica clinica**

Un concetto importante, valido per tutta la nutrizione clinica, è quello di fornire al paziente indicazioni su quali cibi inserire (o meno) nella propria alimentazione quotidiana evitando il più possibile di fare riferimento ai nutrienti. In questo senso la dieta mediterranea rappresenta un modello efficace. Va tenuto tuttavia presente che si tratta di una dieta in parte “generica” che fa riferimento ad ampi gruppi alimentari. Inoltre la notorietà del modello mediterraneo non sempre corrisponde nei pazienti ad una reale conoscenza dei contenuti e del loro significato in termini di salute. Questi fattori contribuiscono a rendere meno chiara l’applicabilità della dieta mediterranea.

Per aumentare la compliance dietetica sia nella prevenzione primaria che secondaria, le linee guida suggeriscono di adattare, per quanto possibile, i contenuti del modello mediterraneo ai prodotti e alle abitudini locali ed al gusto dei singoli individui, considerando anche gli aspetti culturali e sociali.

Per quanto riguarda il consumo di pompelmo in soggetti in terapia con le statine del tipo atorvastatina, simvastatina e lovastatina, le ultime evidenze della letteratura sembrano smentire le precedenti controindicazioni all’agrume che al contrario determinerebbe una maggiore efficacia dei farmaci ipolipemizzanti.

### **Bibliografia**

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias 2011: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. (2011)
- ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults 2013. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, (2013)
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias 2016, The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal (2016)
- Grapefruit Juice and Statins, Jonathan W. Lee, Joan K. Marris, Nicholas J. Wald, The American Journal of Medicine (2015)
- Lifestyle expert working group. Is there a role for lifestyle changes in cardiovascular prevention? What, when and how? Masana L, Ros E, Sudano I, Angoulvant D; Atheroscler Suppl. (2017)

Si ringrazia l’ADI, il Team dell’Ambulatorio delle Dislipidemie di Trieste (Dr. E. Panizon, Dr.ssa R. Situlin, Dr. F.G. Di Girolamo, Dr.ssa M. Cecchini, Dr.ssa C. Cerrato, I.P. Cristina Bernetti)