



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

***Oltre la statina: nuovi orizzonti terapeutici
per le dislipidemie tra farmaci, dieta e
integratori.***

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa Annalisa Barbieri

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Alessia Ferrari

Anno Accademico 2024/2025

*A **mamma e papà** che non hanno smesso nemmeno un giorno di credere in me e mi hanno sempre sostenuto in questo percorso che sembrava essere infinito.*

*Ai miei **nonni** che saranno super orgogliosi di me.*

*A **Dennis**, la mia felicità e il mio posto sicuro. Mio sostenitore nonostante i mille 'smettila di piangere che non serve a nulla', 'dai dai che tra un po' ti danno la pensione'.*

*Alle mie **amiche**, quelle qui con me e quelle dall'altra parte del mondo, grazie per sopportare sempre i miei momenti di up e i miei momenti di down.*

*A **Giulia**, mia compagna di avventure e di piantini. Siamo qui. Fiera di te.*

*A **me** stessa, che questo traguardo ti faccia urlare per una volta 'Sono stata brava!'*

*Alla **professoressa Barbieri**, per la disponibilità e l'attenzione nei confronti del mio elaborato.*

Indice

Abstract	6
Introduzione	7
1. Dislipidemie	
1.1 Definizione di dislipidemia	8
1.2 Eziologia e fisiopatologia	9
1.2.1 Classificazione lipoproteine	14
1.3 Incidenza ed epidemiologia	17
1.4 Diagnosi	20
2. Gestione e trattamento delle dislipidemie	
2.1 Approccio terapeutico per la gestione delle dislipidemie.....	26
2.2 Farmaci per il trattamento delle dislipidemie	28
2.2.1 Statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi)	30
2.2.2 Farmaci ipolipemizzanti (ezetimibe e acido bempedoico) ...	33
2.2.3 Fibrati	36
2.2.4 Inibitori di PCSK9 (anticorpi monoclonali)	40
2.3 Meccanismi d'azione, destinazione d'uso e benefici	43
3. Nuovi orizzonti terapeutici	
3.1 Ruolo della dieta nella prevenzione e trattamento	47
3.2 Nutrienti e il loro impatto sul profilo lipidico	50
3.2.1 Nutraceutici ed integratori per il controllo delle dislipidemie ...	52
3.3 Il paradosso della dieta chetogenica nelle dislipidemie	56
3.4 Caso clinico osservato in farmacia: miglioramento del profilo lipidico con il percorso chetogenico	60
4. Discussione e conclusioni	64
5. Bibliografia e sitografia	66

Abstract

Le dislipidemie sono il capostipite dei fattori di rischio per le malattie metaboliche e la malattia cardiovascolare aterosclerotica. In questo elaborato si analizzano i meccanismi fisiopatologici alla base delle alterazioni del metabolismo lipidico e le strategie terapeutiche ad oggi disponibili.

Dopo una breve presentazione delle principali forme di dislipidemia, vengono approfondite le terapie farmacologiche tradizionali come statine, ezetimibe, fibrati e acido bempedoico, e le strategie innovative come gli inibitori di PCSK9 e le terapie a RNA interferente che hanno rappresentato una grande opportunità di ampliamento del trattamento dei pazienti ad alto rischio.

Parallelamente, viene analizzato il ruolo della dieta e dei nutrienti nella prevenzione e nel controllo dei parametri lipidici, con un maggiore focus sulla dieta chetogenica e sul suo cosiddetto ‘effetto paradosso’ in cui si vede un miglioramento del profilo lipidico soprattutto nei trigliceridi e HDL, ma si può verificare anche un anomalo aumento di LDL. Sono inoltre analizzati il contributo dei nutraceutici e degli integratori come prevenzione in soggetti a basso rischio e come supporto alle terapie.

Dalla trattazione emerge come la gestione delle dislipidemie richieda un approccio integrato, multidisciplinare, personalizzato in cui farmacoterapia, nutrizione e nutraceutica collaborano per ridurre il rischio cardiovascolare e migliorare la qualità di vita del paziente.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano, e negli anni in modo sempre più accentuato, una delle principali cause di mortalità dei Paesi industrializzati. Tra i fattori di rischio di queste ultime sicuramente il ruolo centrale lo rivestono le dislipidemie.

Le dislipidemie sono alterazioni del profilo lipidico, caratterizzate da un notevole incremento plasmatico delle lipoproteine aterogene che sono responsabili dello sviluppo e della progressione dell'aterosclerosi, una condizione patologica che può rimanere silente, ma sfociare poi attraverso eventi acuti quali ictus o infarto del miocardio. È proprio nella sua silenziosità che risiede la pericolosità, difatti l'assenza di sintomi può portare il paziente a trascurare il rischio ritardando la messa in atto di possibili interventi di prevenzione.

Sempre più spesso un gran numero di pazienti presenta valori alterati di colesterolo e trigliceridi, anche per via di uno stile di vita sedentario, di un'alimentazione scorretta, della sindrome metabolica e del sovrappeso.

In un contesto di questo tipo, assumono notevole importanza nella prevenzione il controllo dei livelli lipidici; difatti intervenire precocemente e adottare strategie terapeutiche adeguate si rispecchia non solo nel miglioramento dei parametri, ma anche nella riduzione del rischio di eventi potenzialmente fatali.

Diventa quindi importante comprendere al meglio la fisiopatologia delle dislipidemie in modo tale da valutare, in base alle varie casistiche individuali, quale siano le opzioni terapeutiche più adatte ad oggi disponibili.

Capitolo 1

1. Dislipidemie

1.1 Definizione di dislipidemia

Le dislipidemie rappresentano, una delle condizioni croniche più comunemente presenti nella collettività comune e clinicamente trattate. Il termine dislipidemia si riferisce alla presenza di livelli anormali di lipidi nel sangue, solitamente caratterizzati da ridotti livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) e livelli elevati di trigliceridi (TG), colesterolo e alti livelli delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C)⁽¹⁾.

La conseguenza clinica più comunemente associata alla dislipidemia è un aumento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) il quale è maggiore, se sono presenti fattori predisponenti secondari, in particolare obesità e diabete di tipo 2. Ulteriori conseguenze cliniche sono state riscontrate in associazione anche a dislipidemie rare, tra cui pancreatite con gravi aumenti dei TG, nonché epato steatosi e carenze di vitamine liposolubili in individui con produzione geneticamente compromessa di lipoproteine contenenti apolipoproteine (apo) B⁽²⁾.

La dislipidemia è una condizione clinica caratterizzata da alterazioni qualitative e quantitative delle lipoproteine plasmatiche, che possono essere causate da meccanismi genetici o acquisiti. La sua origine è complessa e coinvolge sia il metabolismo lipidico sia l'infiammazione cronica. Nella forma più comune di dislipidemia, quella legata all'insulino-resistenza e alla sindrome metabolica, si verifica un aumento della produzione da parte del fegato di VLDL, una ridotta clearance delle

lipoproteine ricche di trigliceridi e un incremento delle LDL piccole e dense, che risultano essere particolarmente aterogene. Inoltre, si verifica una netta diminuzione nella concentrazione e nella funzionalità di HDL, compromettendo il trasporto inverso del colesterolo. Le LDL ossidate, che penetrano nell'endotelio, danno il via ad una risposta infiammatoria locale che porta alla formazione della placca aterosclerotica. I fattori di rischio secondari come obesità, diabete, ipotiroidismo e alcune terapie farmacologiche contribuiscono ulteriormente alla disfunzione del metabolismo lipidico. Recentemente, il ruolo delle particelle come la lipoproteina(a) e biomarcatori emergenti ha rafforzato il concetto che la dislipidemia non sia solo un disordine quantitativo, ma anche qualitativo e infiammatorio⁽³⁾.

1.2 Eziologia e fisiopatologia

La dislipidemia, caratterizzata da alterazioni del metabolismo lipidico, ha varie eziologie, determinate da fattori genetici, ambientali e legati allo stile di vita. Capire l'eziologia è fondamentale per lo sviluppo di cure mirate e strategie di prevenzione. Difatti, la dislipidemia può essere classificata in due tipologie sulla base dell'eziologia: dislipidemia primaria e dislipidemia secondaria. La dislipidemia primaria è causata da mutazioni genetiche e può essere ereditata dal corredo genetico dei genitori come autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X. Tra le dislipidemie primarie è possibile trovare l'ipercolesterolemia familiare, l'ipertrigliceridemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia familiare⁽⁴⁾.

Nelle dislipidemie primarie è comune riscontrare difetti nella sintesi, nel trasporto o nella degradazione delle lipoproteine, la cui funzione è quella trasportatori dei lipidi nel sangue. Queste alterazioni nei meccanismi possono esitare nell'accumulo oppure nella carenza di lipoproteine e lipidi nel sangue, aumentando il rischio di aterosclerosi e malattie cardiovascolari. Tra gli esempi sopracitati:

- **l'ipercolesterolemia familiare**^(5, 6) è causata comunemente da mutazioni nel gene del recettore delle LDL (LDLR), che risultando essere meno espressi a livello della membrana o presenti malfunzionanti compromettono l'assorbimento del colesterolo LDL dal sangue e portano a livelli elevati di colesterolo LDL e aterosclerosi prematura.
- **L'ipertrigliceridemia familiare** è causata da mutazioni nel gene LPL o nel gene apo C-II, che interferiscono con l'idrolisi dei trigliceridi nei chilomicroni e nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL), con conseguente aumento preponderante di trigliceridi e pancreatite.
- **L'iperlipidemia combinata familiare** ha come caratteristica principale l'eccessiva produzione di lipoproteine contenenti apo B, come VLDL e LDL, da parte del fegato. L'effetto negativo saranno alti livelli ematici di colesterolo e trigliceridi e spesso resistenza all'insulina.
- La **disbetalipoproteinemia familiare** è causata da mutazioni nel gene apo E, che interferiscono con l'eliminazione dei chilomicroni e delle VLDL dal sangue, portando a livelli elevati di colesterolo e trigliceridi.

La dislipidemia secondaria, a differenza della primaria, è causata da fattori legati allo stile di vita o da altre condizioni mediche che alterano i livelli di lipidi nel sangue, risultando reversibile adottando modifiche in queste ultime. I fattori di rischio per la dislipidemia secondaria sono l'inattività fisica, la cattiva alimentazione, il diabete, l'ipotiroidismo, l'obesità, l'ipotiroidismo, le malattie renali croniche, le malattie epatiche, l'abuso di alcol, di fumo e l'uso di determinati farmaci. Negli Stati Uniti difatti soggetti sottoposti ad indagini cliniche risultano soffrire di dislipidemia secondaria, con cause come l'eccessivo consumo di alcol (10%) e un'incidenza di diabete mellito non controllato (8%)⁽⁴⁾.

L'abuso di alcol porta ad un aumento della sintesi di VLDL e a una ridotta ossidazione degli acidi grassi da parte del fegato, con conseguente aumento dei livelli di trigliceridi, il fumo a suo modo è associato ad un aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione, che compromettono la funzione e la sintesi del colesterolo HDL, portando a bassi livelli di colesterolo HDL. Anche l'obesità è associata ad un aumento della produzione di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e ad una ridotta eliminazione epatica dei chilomicroni, con conseguenti livelli elevati di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) che a livelli adeguati eserciterebbe un'azione protettiva. Il diabete mellito è una condizione quasi sempre associata a iperglicemia e resistenza insulinica, che compromettono la lisi dei trigliceridi e l'assorbimento del colesterolo LDL, portando così ad accumulo di trigliceridi e colesterolo LDL e bassi livelli di colesterolo HDL. L'ipotiroidismo, come anche la malattia renale cronica risultano essere dovuti ad una ridotta espressione dei recettori LDL e una ridotta attività della lipoproteina lipasi, che interferiscono con l'eliminazione del colesterolo LDL e dei

trigliceridi dal sangue, determinando livelli elevati di colesterolo LDL e trigliceridi⁽⁴⁾.

La malattia renale cronica associata a dislipidemie è essa stessa alimentata nella sua progressione dall'instaurarsi di questi livelli anomali, difatti gli effetti positivi antiossidanti e antinfiammatori dati generalmente dalle HDL vengono meno⁽⁷⁾.

La malattia epatica risulta associata ad una sintesi e secrezione alterate di lipoproteine e acidi biliari, che compromettono il trasporto e l'escrezione di colesterolo e trigliceridi dal fegato, determinando livelli elevati o bassi di colesterolo e trigliceridi a seconda del tipo e della gravità della malattia epatica. Infine, tra le varie cause secondarie è stato visto che l'utilizzo di alcuni farmaci, come corticosteroidi, beta-bloccanti, contraccettivi orali e agenti antiretrovirali, può influenzare il metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine alterando il normale profilo lipidico. La fisiopatologia della dislipidemia è multifattoriale, comprende, quindi, fattori genetici, dietetici e legati allo stile di vita. In tale contesto, è stato visto che l'adozione a lungo termine di abitudini alimentari non salutari, come l'elevato consumo di grassi saturi, zuccheri raffinati e un ridotto apporto di fibre, contribuiscono in modo significativo allo sviluppo della dislipidemia⁽⁸⁾.

Infatti, una dieta ricca di alimenti processati, associata ad un consumo eccessivo di alcol e a stili di vita sedentari, aggrava gli squilibri lipidici e aumenta il rischio di condizioni come l'aterosclerosi e la sindrome metabolica. Questi fattori non solo influenzano i profili lipidici, ma causano anche squilibrio nei confronti della sensibilità all'insulina, promuovono lo stress ossidativo e inducono l'infiammazione, che sono i processi alla base che collegano la dislipidemia ai disturbi cardiovascolari e metabolici⁽⁹⁾.

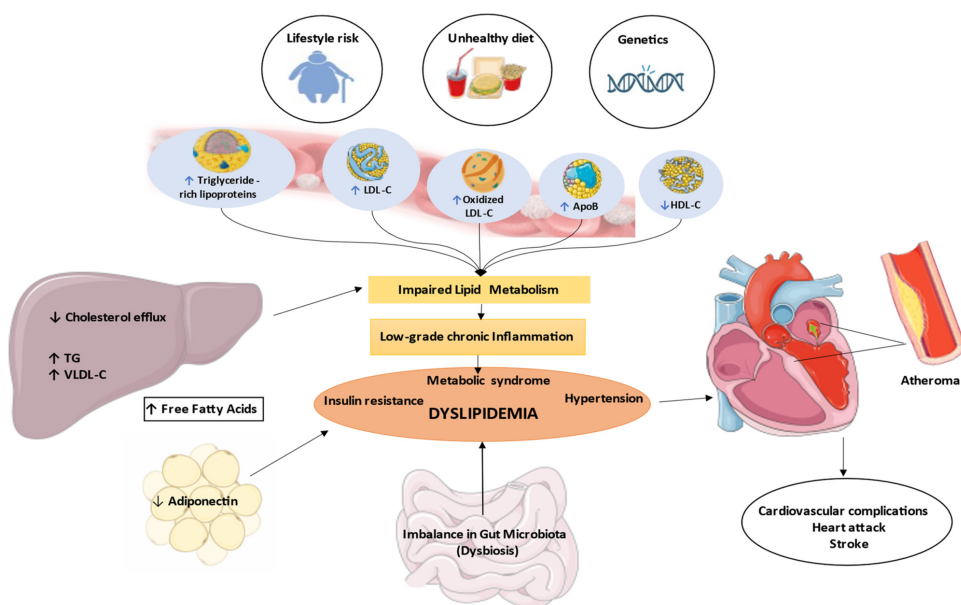
Anche la predisposizione genetica ha risultato giocare un ruolo fondamentale, con mutazioni in geni come LDLR, APOB e PCSK9 che

se non controllate sfociano nell'ipercolesterolemia familiare (FH), una condizione caratterizzata da livelli elevati di LDL-C o alla dislipidemia mista, una combinazione di alti TG, alti LDL-C e bassi HDL-C, che risulta essere frequentemente osservata in condizioni come il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e la sindrome metabolica⁽¹⁰⁾.

Queste condizioni, dunque sono influenzate sia da mutazioni genetiche che da fattori ambientali come cattive abitudini alimentari e inattività fisica, che esacerbano il rischio di malattie cardiovascolari e altri disturbi metabolici, tra cui la resistenza all'insulina, il T2DM e pancreatite acuta (Figura 1)⁽¹¹⁾.

Figura 1: Meccanismi fisiopatologici correlati alla dislipidemia nel rischio di malattie cardiometaboliche. ↑: aumentato; ↓: ridotto.

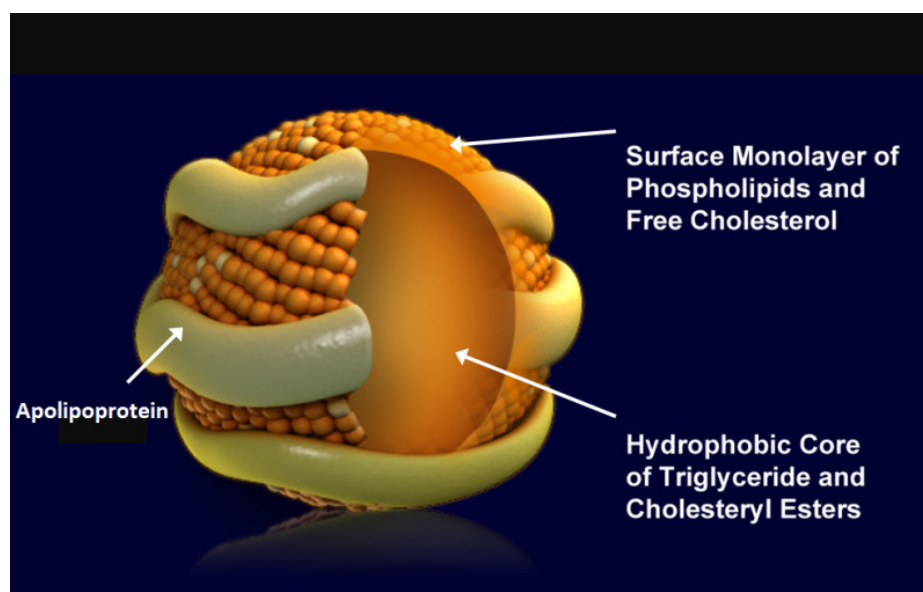
(Berisha H. et al)



1.2.1 Classificazione lipoproteine

I lipidi, come il colesterolo e i trigliceridi, sono insolubili in acqua; quindi, devono essere trasportati nel circolo in associazione con particolari proteine, chiamate lipoproteine. Più nel particolare, è necessario trasportare le grandi quantità di acidi grassi provenienti dai pasti, come trigliceridi, al fine evitare effetti tossici sull'organismo. Queste lipoproteine svolgono, infatti, un ruolo chiave nell'assorbimento e nel trasporto dei lipidi alimentari da parte dell'intestino tenue, nel trasporto dei lipidi dal fegato ai tessuti periferici e nel trasporto dei lipidi dai tessuti periferici al fegato e all'intestino, il cosiddetto trasporto inverso del colesterolo. La loro struttura, mostrata nella figura seguente, descrive le lipoproteine come particelle complesse caratterizzate da un nucleo centrale contenente esteri del colesterolo e trigliceridi, circondato da colesterolo libero, fosfolipidi e apolipoproteine, che ne facilitano la formazione e la funzione biologica (Figura 2).

Figura 2: *Struttura delle lipoproteine.*
(Feingold KR, et al. 2024).



La loro funzione secondaria è quella di trasportare composti estranei tossici idrofobici e anfipatici, come le tossine batteriche, dalle aree di invasione e infezione⁽¹²⁾.

Ad esempio, le lipoproteine legano l'endotossina (LPS) dai batteri *Gram-negativi* e l'acido lipoteicoico dai batteri *Gram-positivi*, riducendo così i loro effetti tossici⁽¹²⁾.

Inoltre, l'apolipoproteina L1, associata alle particelle HDL, ha attività di lisi contro il parassita *Trypanosoma brucei*, e di riduzione dell'infettività nei confronti di *S.aureus*⁽¹²⁾.

Per quanto riguarda la loro classificazione, le lipoproteine plasmatiche sono suddivise in sette classi in base a dimensioni, composizione lipidica e apolipoproteine, delineate di seguito: chilomicroni; residui di chilomicroni; Very Low Density Lipoprotein (VLDL); residui di VLDL (IDL), LDL, HDL e Lp(a).

Tabella 1: Classificazione delle HDL.
(Feingold KR, et al. 2024).

Lipoprotein	Densità (g/ml)	Dimensioni (nm)	Lipidi principali	Apoproteine principali
Chilomicroni	<0,930	75-1200	trigliceridi	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo AI, A-II, A-IV
Resti di chilomicroni	0,930- 1,006	30-80	Trigliceridi Colesterolo	Apo B-48, Apo E
VLDL	0,930- 1,006	30-80	trigliceridi	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1,006- 1,019	25-35	Trigliceridi Colesterolo	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1,019- 1,063	18-25	Colesterolo	Apo B-100
HDL	1,063- 1,210	5-12	Colesterolo Fosfolipidi	Apo AI, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1,055- 1,085	~30	Colesterolo	Apo B-100, Apo (a)

I residui di chilomicroni, VLDL, IDL, LDL e Lp(a) sono tutti pro-aterogeni, mentre le HDL sono anti-aterogeniche. Più nel particolare, le apolipoproteine svolgono quattro funzioni principali: ricoprono un ruolo strutturale, agiscono come ligandi per i recettori delle lipoproteine, guidano la formazione delle lipoproteine e, in ultimo, agiscono come attivatori o inibitori degli enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine. La via esogena delle lipoproteine inizia con l'incorporazione dei lipidi alimentari nei chilomicroni, delle grandi lipoproteine presenti nell'intestino. Nel circolo sanguigno, i trigliceridi trasportati dai chilomicroni vengono metabolizzati nel muscolo e nel tessuto adiposo dalla lipoproteina lipasi, rilasciando acidi grassi liberi, che vengono successivamente metabolizzati dal muscolo e dal tessuto adiposo, formando residui di chilomicroni. I residui di chilomicroni vengono poi assorbiti dal fegato⁽¹³⁾.

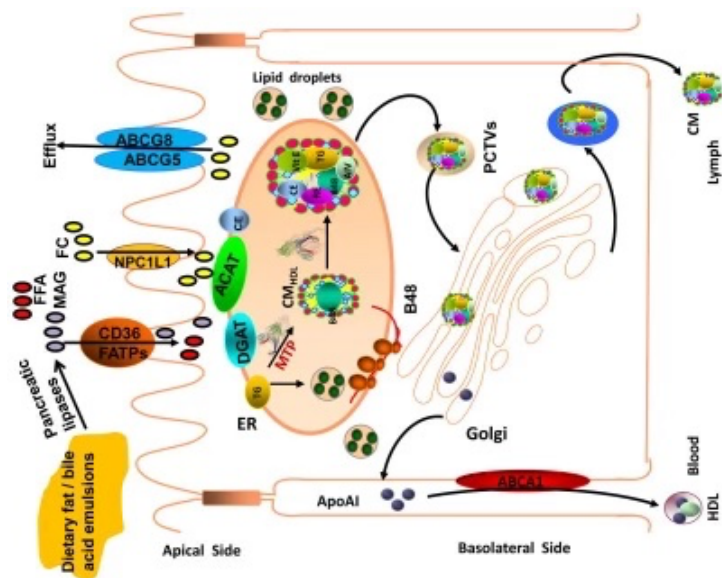


Figura 3: Hussain MM. *Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation.* Curr Opin Lipidol.;25(3):200-6.

Mentre, la via delle lipoproteine endogene inizia nel fegato con la formazione di VLDL a partire dai residui dei chilomicroni e dagli acidi grassi liberi. I trigliceridi trasportati dalle VLDL, vengono metabolizzati nel muscolo e nel tessuto adiposo dalla lipoproteina lipasi, rilasciando acidi grassi liberi e formando IDL (intermediate density lipoprotein). Le IDL vengono ulteriormente metabolizzate in LDL, che vengono captate dal recettore LDL in numerosi tessuti periferici, tra cui il fegato, il sito predominante di assorbimento. Le cellule periferiche non epatiche sono poi coinvolte nel trasporto inverso del colesterolo che inizia con la formazione di HDL nascenti nel fegato e nell'intestino⁽¹⁴⁾.

Queste piccole particelle di HDL possono quindi acquisire colesterolo e fosfolipidi che vengono rilasciati dalle cellule; tale processo è mediato da ABCA1 che in modo sinergico con ApoA-1 porta alla formazione di HDL mature. Le HDL trasportano quindi il colesterolo al fegato direttamente interagendo con SR-B1 epatico o indirettamente trasferendo il colesterolo alle VLDL o alle LDL. Una volta arrivato nel fegato il colesterolo può nuovamente essere utilizzato per la produzione di nuove lipoproteine, può essere rilasciato nella bile come sottoforma di colesterolo libero oppure essere convertito in acidi biliari. Dunque, se il trasporto inverso del colesterolo è efficiente si avrà un effetto di protezione da parte delle HDL, ma se vi è una qualsiasi alterazione può portare ad un accumulo di lipidi che favorisce l'instaurarsi della condizione aterosclerotica.

1.3 Incidenza ed epidemiologia

La dislipidemia è un problema di salute pubblica globale che colpisce milioni di persone e aumenta il rischio di malattie cardiovascolari, principale causa di morte a livello mondiale. L'epidemiologia della

dislipidemia varia a seconda della regione, dell'età, del sesso e dell'etnia ed è influenzata da fattori genetici e ambientali.

Un'analisi pubblicata su *The Lancet* nel 2011 ha riportato i trend nazionali e globali dei valori di colesterolo totale a partire dal 1980, sottoponendo allo studio 321 paesi e circa 3 milioni di partecipanti⁽¹⁵⁾.

I risultati hanno dimostrato negli anni una riduzione dei livelli medi di colesterolo totale nei paesi ad alto reddito (es. Nord America, Europa Occidentale), ma un incremento nei paesi dell'Asia Orientale e del Pacifico. Successivamente uno studio della NCD Risk Factor Collaboration, pubblicato su *International Journal of Epidemiology* nel 2020, ha esteso l'analisi ad un numero maggiore di partecipanti e soprattutto ha tenuto in considerazione oltre al parametro di colesterolo totale, anche le frazioni lipidiche ossia colesterolo HDL, colesterolo LDL e il rapporto colesterolo tot/HDL. Lo studio delle frazioni lipidiche non solo ha confermato il trend precedentemente riportato, ma ha dimostrato che la riduzione riscontrata nei Paesi Occidentali ($\sim -0,4$ mmol/L per decade) è dovuta all'effetto combinato della diminuzione del colesterolo non-HDL e dell'incremento del colesterolo HDL con conseguente riduzione del rapporto colesterolo tot/HDL, che è indicatore fattore di rischio delle cardiopatie ischemiche⁽¹⁶⁾. Singapore, che nel 1980 registrava il valore più alto tra le donne (5,0 mmol/L), è scesa all'11° posto nel 2018. Al contrario, Paesi in via di sviluppo in Asia e Oceania, che vantavano valori inizialmente bassi, hanno mostrato forti aumenti. In Cina, il colesterolo non-HDL negli uomini è salito di 0,61 mmol/L, scalando dal 153° posto al 99° posto in 40 anni. Questo incremento è dovuto all'aumento della frazione non HDL, con conseguente aumento del rapporto tot/HDL e peggioramento del profilo cardiovascolare per via di un maggiore consumo di grassi animali e minore aderenza alla terapia farmacologica ipolipemizzante. Molti Paesi africani, invece, hanno

mantenuto livelli inferiori alla media andando ad evidenziare una persistente eterogeneità epidemiologica⁽¹⁷⁾.

Questa analisi sottolinea come l'apparente stabilità dei dati medi globali vada a mascherare quelle che sono le profonde variazioni regionali che sono molto probabilmente correlate al tipo di alimentazione, alla possibilità di accesso alle terapie e al contesto socioeconomico.

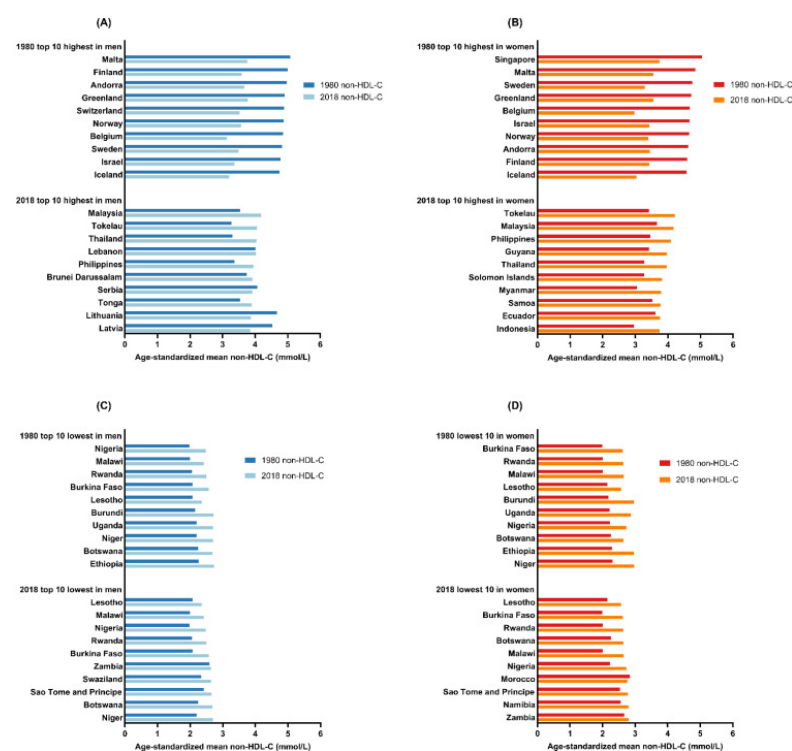


Figura 4: I 10 paesi con i livelli medi standardizzati per età più alti e più bassi di colesterolo non-HDL nel 1980 e nel 2018 per uomini e donne. (A), I 10 paesi con il livello medio standardizzato per età più alto di colesterolo non-HDL negli uomini. (B), I 10 paesi con il livello medio standardizzato per età più alto di colesterolo non-HDL nelle donne. (C), I 10 paesi con il livello medio standardizzato per età più basso di colesterolo non-HDL negli uomini. (D), I 10 paesi con il livello medio standardizzato per età più basso di colesterolo non-HDL nelle donne. Dati ottenuti dallo studio NCD-RisC.

(Liu T et al. 2022).

1.4 Diagnosi

La dislipidemia rappresenta un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, per questo richiede una valutazione diagnostica approfondita per essere identificata correttamente e prematuramente. La diagnosi precoce delle alterazioni lipidiche, difatti, ha guadagnato notevole attenzione negli ultimi anni, proprio perché è stato dimostrato che il processo aterosclerotico può cominciare già in infanzia e adolescenza con ispessimento dei vasi e accumulo di lipidi in essi⁽¹⁸⁾.

Il principale esame impiegato per la sua individuazione è il profilo lipidico a digiuno, che misura colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi come indicato dalle linee guida sviluppate dal *National Cholesterol Education Program* nell' *Adult treatment Panel III* secondo il quale è consigliata l'esecuzione ogni 5 anni a partire dai 20 anni di età⁽⁴⁾.

La *US Preventive Services Task Force* suggerisce lo screening lipidico negli uomini a partire dai 35 anni, nelle donne dai 45 in su con anticipazioni nei soggetti ad alto rischio. Mentre, *l'American Academy of Pediatrics* raccomanda lo screening tra i 9 e gli 11 anni e poi tra i 17 e i 21, con screening più frequenti nei bambini con familiarità o fattori di rischio metabolico⁽¹⁸⁾.

Le linee guida dell'*American Heart Association* e dell'*American College of Cardiology* raccomandano la valutazione del rischio cardiovascolare attraverso un calcolatore specifico a dieci anni che tenendo in considerazioni le variabili relative al soggetto, le sue familiarità e il suo stile di vita, stima il rischio di sviluppare patologie aterosclerotiche, tra cui coronaropatia, ictus e arteriopatia periferica. I livelli di rischio sono classificati come:

- basso (<5%);

- borderline (5-7,4%);
- intermedio (7,5-19,9%);
- alto ($\geq 20\%$).

In base a queste classi di rischio, si consiglia uno screening lipidico ogni 4-6 anni nei soggetti tra 40 e 75 anni, con controlli più frequenti per chi presenta condizioni ad alto rischio, come il diabete o una pregressa malattia cardiovascolare⁽⁴⁾.

Il *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* a suo modo propone linee guida dettagliate sulla gestione dei lipidi per ridurre il rischio cardiovascolare. Esse si basano sul calcolatore QRISK3, che stima il rischio decennale di eventi cardiovascolari come coronaropatia, ictus o attacco ischemico transitorio⁽⁴⁾.

Il QRISK3 prende in considerazione fattori quali età, sesso, etnia, fumo, BMI, pressione arteriosa sistolica, rapporto colesterolo totale/HDL, fibrillazione atriale, diabete, malattia renale cronica, artrite reumatoide e familiarità per patologie cardiovascolari. Le soglie di rischio sono:

- basso (<10%);
- moderato (10-19%);
- alto ($\geq 20\%$)⁽⁴⁾

La dislipidemia può essere classificata in cinque categorie principali, sulla base del fenotipo secondo la *classificazione di Frederickson*. Questo sistema si basa sull'aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo e sull'aspetto del plasma conservato a 4 gradi centigradi⁽¹⁹⁾.

- **Fenotipo I:** caratterizzato da un'anomalia dei chilomicroni che li porta ad essere sovraespressi, con conseguente marcato aumento dei trigliceridi e lieve aumento del colesterolo totale.

- **Fenotipo IIa:** contraddistinto da un'elevata concentrazione di colesterolo LDL. I livelli di colesterolo totale sono tipicamente superiori al 90° percentile, così come i valori di apolipoproteina B.
- **Fenotipo IIb:** presenta un'anomalia combinata delle lipoproteine LDL e VLDL. In questo caso si riscontrano concentrazioni elevate di colesterolo totale e/o trigliceridi e un aspetto del plasma torbido.
- **Fenotipo III:** la lipoproteina che risulta essere sovraespressa sono le IDL derivanti da un difetto nel metabolismo dei residui di VLDL e chilomicroni. Si verifica un aumento sia del colesterolo totale sia dei trigliceridi.
- **Fenotipo IV:** deriva principalmente da un'eccessiva presenza di VLDL. È caratterizzato da colesterolo totale e trigliceridi elevati e spesso da una riduzione dei livelli di HDL.
- **Fenotipo V:** coinvolge alterazioni sia dei chilomicroni che delle VLDL, con livelli di trigliceridi marcatamente elevati, superiori al 99° percentile^(4, 19).

L'anamnesi approfondita e dettagliata è essenziale per la valutazione della dislipidemia e include la raccolta di una storia familiare, soprattutto in caso di malattia cardiovascolare precoce (definita come comparsa in donne <65 anni o uomini <55 anni), episodi di pancreatite, e possibili cause secondarie di dislipidemia⁽²⁰⁾.

L'ipertrigliceridemia familiare, ad esempio, è caratterizzata da alti livelli di TG e di VLDL. La valutazione anamnestica deve essere integrata da un'analisi clinica e indagare sintomi di malassorbimento lipidico (es. steatorrea, scarso incremento ponderale), esaminare parametri antropometrici (IMC, circonferenza addominale), pressione arteriosa, segni fisici come organomegalia, xantomi, xantelasmi e arco corneale⁽²⁰⁾. Per quanto riguarda lo screening nei soggetti asintomatici, si può adottare

un approccio universale o selettivo basato sui fattori di rischio. Lo screening selettivo è raccomandato in bambini >2 anni con fattori di rischio familiari o individuali (es. obesità, sedentarietà, diabete, ipertensione), da eseguire al momento dell'identificazione e poi ogni 2-3 anni se i fattori persistono⁽²¹⁾.

Tuttavia, questo approccio può non identificare una quota significativa di soggetti pediatrici affetti (fino al 30-60%) per questo si suggerisce uno screening universale tra i 9 e gli 11 anni, e nuovamente tra i 17 e i 21 anni. Le linee guida NHLBI sconsigliano lo screening tra i 12 e i 16 anni a causa di possibili falsi negativi legati alla fisiologica riduzione della sintesi lipidica durante la pubertà. L'approccio diagnostico-terapeutico è illustrato nella **Figura 5**. Indipendentemente dalla strategia di screening, la prima fase è la stratificazione del rischio cardiovascolare (basso, moderato o alto rischio di eventi nei 10 anni successivi)⁽²²⁾ che consente di identificare i soggetti con maggiore rischio a lungo termine. Sebbene le condizioni ad alto rischio siano rare in età pediatrica, il loro riconoscimento precoce è fondamentale. La presenza di una dislipidemia isolata, suggerisce comunque un rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione generale⁽²³⁾.

	High risk	Moderate risk	Increased risk
Familial	Homozygous familial hypercholesterolemia	Heterozygous familial hypercholesterolemia	Premature cardiovascular disease* Known dyslipidemia**
Individual	Diabetes mellitus (type 1 or 2) End stage renal disease Kawasaki disease with persistent coronary aneurysms Solid organ transplantation associated vasculopathy Status post stem cell transplantation Any moderate risk condition ≥ 2 additional increased risk factors	Severe obesity (BMI $\geq P99/\geq 35\text{kg/m}^2$) Hypertension Chronic kidney disease (predialysis) Aortic stenosis or coarctation of the aorta Post thoracic radiation ≥ 3 increased risk criteria	Obesity (BMI $\geq P95/\geq 30\text{kg/m}^2$) Active or passive smoking Kawasaki disease without coronary aneurysms Cardiomyopathy Cardiac surgical repair (with coronary translocation) Chemotherapy-induced cardiotoxicity Any cause of secondary dyslipidemia

Figura 5: Fattori di rischio familiari e individuali per la dislipidemia. *Anamnesi familiare (1° e 2° grado) di malattia cardiovascolare prematura (maschio <55 anni; femmina <65 anni) - angina o infarto miocardico acuto, bypass aorto-coronarico, angioplastica, ictus, malattia arteriosa periferica o morte cardiaca improvvisa; ** Parente di 1° grado: TC >240 mg/dl e/o LDL >130 mg/dl e/o TG >170 mg/dl e/o HDL <35 mg/dl.

(Mosca S et al. 2022)

L'analisi del profilo lipidico si esegue generalmente a digiuno, anche se in alcuni casi è possibile rilevare i parametri dopo un pasto. In quest'ultimo caso, i valori dei trigliceridi (TG) risultano generalmente più elevati. Tuttavia, se i risultati presentano valori alterati, è necessaria la conferma con due campioni a digiuno (digiuno di almeno 12 ore), raccolti a 2-3 settimane di distanza (**Figura 6**). Si fa la media dei due valori e questa sarà utilizzata per la diagnosi e l'impostazione di un'eventuale terapia. Nel campione non a digiuno, si può calcolare il colesterolo non-HDL sottraendo l'HDL dal colesterolo totale (TC)⁽²¹⁾.

È importante evitare lo screening nelle tre settimane successive a infezioni gravi, poiché l'infiammazione può causare un aumento transitorio dei TG. Durante la prima fase diagnostica, si raccomanda di misurare le frazioni lipidiche principali: colesterolo totale (CT), HDL e TG. La misurazione delle apolipoproteine A1 e B in questa fase non è indicata, ma per individui di età inferiore ai 20 anni che abbiano sofferto di ictus cerebrale di origine sconosciuta, ipercolesterolemia familiare o cardiopatia precoce è

consigliata anche la determinazione della lipoproteina (a). L'LDL viene calcolato tramite la formula di Friedewald ($LDL = TC - HDL - TG/5$), ma se i TG superano 400 mg/dl, è necessario misurare l'LDL direttamente⁽²¹⁾. Valori di $TC \geq 250$ mg/dl, $LDL \geq 160$ mg/dl o $TG > 500$ mg/dl devono essere sottoposti a valutazione specialistica⁽²⁴⁾.

Se la dislipidemia viene confermata con il secondo campione a digiuno, si passa alla seconda fase di diagnosi, che consiste nella valutazione delle frazioni rimanenti (VLDL, apolipoproteine A1, B, CII e CIII) e nell'esclusione di cause secondarie. Gli esami da svolgere sono: emocromo, glicemia, HbA1c, creatinina, urea, AST, ALT, TSH e FT4, oltre a un'ecografia addominale superiore; in base al contesto clinico, potrebbe essere utile anche il dosaggio della beta-hCG⁽²⁵⁾.

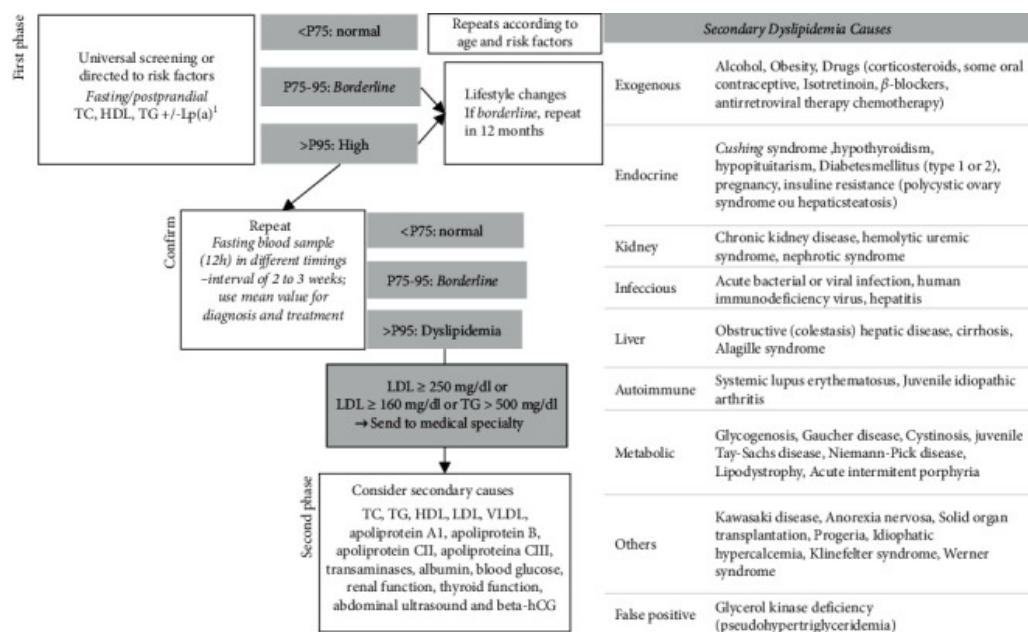


Figura 6: Algoritmo di screening per la dislipidemia e cause secondarie di dislipidemia. 1 Ictus senza causa identificabile, ipercolesterolemia familiare, malattia cardiovascolare prematura in parenti di 1° o 2° grado o parenti di 1° grado con alti livelli di lipoproteine (a). HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; Lp(a), lipoproteine (a); TC, colesterolo totale; TG, trigliceridi; VLDL, lipoproteine a bassissima densità.

(Mosca S et al. 2022).

Capitolo 2

2. Gestione e trattamento delle dislipidemie

2.1 Approccio terapeutico per la gestione delle dislipidemie

Il trattamento della dislipidemia continua a essere un argomento dinamico e controverso. Persino l'intervallo terapeutico più appropriato per i livelli lipidici, inclusi quelli dei trigliceridi e del colesterolo LDL, rimane oggetto di acceso dibattito. Inoltre, con l'aumento costante delle opzioni e delle modalità di trattamento disponibili, la gestione della dislipidemia è progredita in termini di complessità⁽²⁶⁾.

Tradizionalmente, il trattamento delle dislipidemie ha sempre avuto come obiettivo la riduzione quantitativa delle lipoproteine aterogene (LDL). Tuttavia, grazie ai progressi scientifici e le maggiori conoscenze su tale argomento si è iniziata a porre l'attenzione anche sulla qualità funzionale delle lipoproteine, in particolare le HDL. La sola concentrazione plasmatica di HDL risulta non essere sufficiente per svolgere la sua azione protettiva verso il sistema cardiovascolare⁽²⁷⁾. Ne consegue che il trattamento delle dislipidemie non può basarsi solo sulla correzione dei parametri numerici dei valori delle lipoproteine, ma deve mirare al miglioramento di tutto il profilo lipidico sia dal punto di vista qualitativo sia quantitativo.

A tal proposito, la gestione della dislipidemia è diventata sempre più raffinata, con strategie di terapia nutrizionale medica (MNT), specifiche per ogni tipo di dislipidemia e i fattori di rischio cardiovascolare associati.

La MNT si basa su modificazioni dietetiche, che attraverso un piano nutrizionale strutturato a basso contenuto di grassi, migliora i profili metabolici nei pazienti con dislipidemia, anche senza l'impiego di farmaci ipolipemizzanti. E' certo, infatti, che la dislipidemia risulta legata a fattori di rischio cardiometabolico, dove gli interventi sulla nutrizione e sullo stile di vita svolgono un ruolo chiave nella sua gestione migliorando i profili lipidici⁽²⁸⁾.

Senza dubbio, è possibile migliorare ulteriormente la situazione lipidica individuale ampliando le modifiche messe in atto sullo stile di vita. Alcuni studi dimostrano, infatti, che l'attività fisica aerobica regolare, aumentando l'attività degli enzimi di ossidazione dei grassi e migliorando la sensibilità all'insulina, mitiga il rischio di sindrome metabolica e malattie cardiovascolari, e allo stesso tempo esercita un'azione significativa sulla composizione e sulla funzione delle particelle HDL⁽²⁹⁾.

Aumentando i livelli di HDL-C e diminuendo i livelli di TG, con programmi di esercizi aerobici strutturati, si mostrano effetti ipolipemizzanti potenziati quando combinati con terapie farmacologiche⁽²⁷⁾. Lo studio di Kanikowska et al. ha dimostrato come anche un approccio dietetico breve di 8 settimane con riduzione calorica del 15-30% porti ad una riduzione del peso corporeo e un miglioramento del profilo lipidico e dei markers infiammatori (IL-6, livelli plasmatici di PCR e TNF- α)⁽³⁰⁾.

Parallelamente alle precedenti modifiche relative allo stile di vita, anche la gestione dell'abitudine del fumo è un elemento cardine determinante il rischio cardiovascolare. I fumatori presentano difatti valori più elevati di colesterolo totale, LDL, trigliceridi e livelli inferiori di HDL rispetto ai non fumatori⁽³¹⁾.

Anche la moderazione del consumo di alcol, il miglioramento della qualità

del sonno, la gestione dello stress e un'adeguata idratazione sono importanti modifiche dello stile di vita che possono influenzare positivamente il metabolismo dei lipidi e la salute cardiovascolare generale. La combinazione di questi interventi può portare a effetti sinergici, con conseguenti migliori risultati di salute per gli individui con dislipidemia⁽³²⁾.

Una gestione efficace della dislipidemia richiede, quindi, un approccio completo che incorpori significativi interventi dietetici e di stile di vita e, quando appropriato, terapie farmacologiche. Inoltre, tra i recenti approcci terapeutici figura quello della nutrigenomica: si evidenzia come varianti genetiche (es. APOA5, PPARG) possano modulare la risposta individuale agli interventi dietetici e di integrazione. Questo ci fa capire quanto sia importante impostare un tipo di trattamento più personalizzato, basato su caratteri genetici, metabolici e ambientali dell'individuo⁽³³⁾.

2.2 Farmaci per il trattamento delle dislipidemie

La farmacologia della dislipidemia rappresenta uno dei campi in più rapida crescita nello sviluppo farmaceutico. Attualmente, sono disponibili numerose nuove molecole volte a ridurre i livelli lipidici e quindi a ridurre la morbilità e la mortalità per malattie cardiovascolari, una delle principali cause di morte prematura dei pazienti nei paesi sviluppati. In questo contesto, la terapia ipolipemizzante rappresenta un pilastro reso stabile dalle conoscenze sulle statine e sulle nuove classi farmacologiche sviluppate⁽³⁴⁾.

Le statine sono il capostipite della terapia ipolipemizzante sia per la loro efficacia sulla riduzione dei valori lipidici sia per il generale outcome

positivo sul paziente. Sono note come inibitori dell'idrossimetil glutaril coenzima A reduttasi, difatti inibendo la HMG-CoA reduttasi, bloccano un passaggio fondamentale della biosintesi del colesterolo con conseguente aumento dell'espressione dei recettori epatici per LDL e maggiore clearance di queste ultime circolanti⁽³⁴⁾ riducendo così anche gli eventi vascolari e la mortalità.

Nonostante l'efficacia delle statine, persiste una quota di popolazione che non tollera bene la tipologia di tali molecole o che non ottiene i benefici da esse vantati. Per questo, oltre alle statine sono stati sviluppati farmaci non-statin oppure sono state messe in atto terapie combinate, capaci di intervenire su vie metaboliche differenti.

Una di queste è Ezetimibe che agisce legandosi alla proteina trasportatrice NPC1L1 ed inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, riducendone l'afflusso al fegato e favorendone la rimozione dal circolo⁽³⁴⁾. L'efficacia dell'ezetimibe è dimostrata in monoterapia per quei pazienti intolleranti alle statine, e inoltre risulta implementata (almeno del 10-15%) se associato con statine. La rilevanza dell'aggiunta di ezetimibe alla statina in terapia è stata dimostrata attraverso degli studi, tra cui lo studio *IMPROVE-IT* nel quale l'associazione tra simvastatina ed ezetimibe rispetto alla simvastatina con il placebo ha portato ad un abbassamento più concreto delle lipoproteine LDL con ottenimento di un grande beneficio clinico⁽³⁵⁾.

Un altro approccio è quello dell'aggiunta a statine di intensità moderata o elevata di inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Quest'ultima favorisce la degradazione dei recettori LDL e limita la clearance del colesterolo, dunque la sua inibizione mediante anticorpi monoclonali ad esempio consente di aumentare l'espressione dei recettori LDL sulla superficie epatica con conseguenti outcome terapeutici molto positivi⁽³⁶⁾.

Parallelamente, agli anticorpi monoclonali si stanno sviluppando ulteriori strategie farmacologiche, tra cui Small interfering RNA diretti contro PCSK9 (es. inclisiran), inibitori dell'ATP-citrato liasi (es. acido bempedoico)⁽³⁷⁾.

Il trattamento farmacologico delle dislipidemie ha quindi ad oggi conosciuto un'evoluzione significativa: dalla monoterapia con statine si è passati ad approccio combinato e personalizzato mirato a migliorare il profilo lipidico, ridurre il rischio e migliorare l'aderenza terapeutica.

2.2.1 Statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi)

La classe farmacologica delle statine rappresenta il cuore della terapia delle dislipidemie grazie alla loro capacità di ridurre significativamente i livelli di colesterolo LDL e di conseguenza di ridurre l'incidenza degli eventi vascolari con una qualità di vita nettamente migliorata.

Dalla scoperta delle prime statine da fonti naturali, ottenute da fermentazione fungina (es. lovastatina, pravastatina), si è passati con il tempo a statine semisintetiche (es. simvastatina) ed infine a statine completamente sintetiche denominate anche superstatine (es. atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina)⁽³⁸⁾.

Nella **Figura 7** è possibile notare la struttura di questi composti, costituita da un nucleo centrale di diversi anelli aromatici eterociclici contenenti azoto e da una catena laterale derivante dall'acido (3R , 5R) -3,5-diidrossieptanoico⁽³⁹⁾.

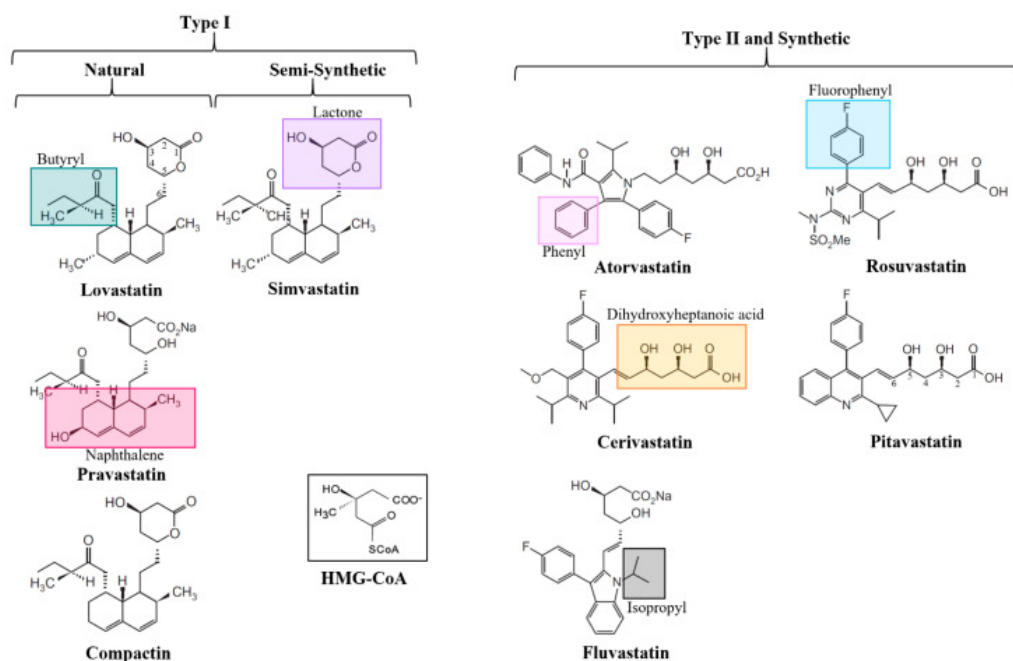


Figura 7: *Classificazione delle statine.* "Le statine sono classificate in base alla loro struttura chimica (Tipo I e II) o alla sintesi (Naturale, Semisintetica e Sintetica). L'HMG-CoA, il substrato naturale dell'HMGR, non rientra in alcuna categoria. Il farmacoforo lattone, con struttura simile all'HMG-CoA, è isolato in viola. Il gruppo butirrico delle statine di Tipo I è isolato in verde. L'anello naftalenico delle statine di Tipo I è isolato in magenta. Il gruppo fenile delle statine di Tipo II è isolato in rosa. Il gruppo fluorofenile delle statine di Tipo II è isolato in blu. Il farmacoforo acido diidrossieptanoico delle statine di Tipo II è isolato in arancione. Il gruppo isopropilico delle statine di Tipo II è isolato in grigio."

(Murphy C. et al, 2020)

Questi farmaci agiscono inibendo in modo reversibile e competitivo la HMG-CoA reduttasi; sia a causa dell'elevata somiglianza chimica con il mevalonil-CoA (intermedio del substrato) sia per l'affinità 10.000 volte superiore a quella del substrato, si legano al sito attivo dell'enzima e inducono un cambiamento conformazionale nella sua struttura, inibendone così l'attività.⁽⁴⁰⁾ Questo enzima è coinvolto nel passaggio limitante la velocità della via del mevalonato nella biosintesi del colesterolo (**Figura 8**). Il blocco della sintesi del mevalonato non comporta solamente una riduzione della produzione di colesterolo, ma

essendo il percorso dell'acido mevalonico coinvolto nella prenilazione delle proteine, l'inibizione di HMG-CoA influenza anche i meccanismi di segnalazione cellulare.⁽⁴¹⁾

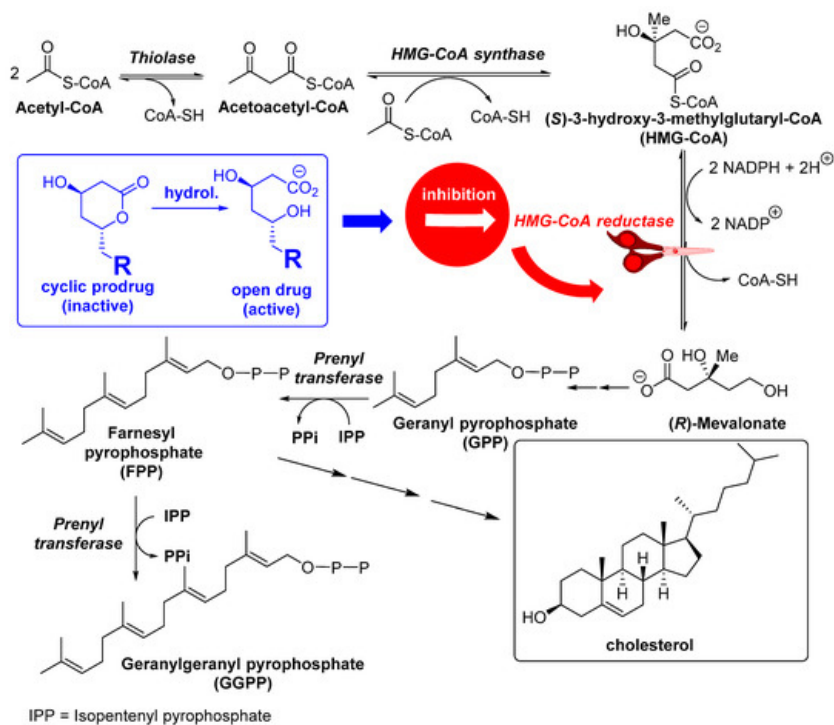


Figura 8: Via del mevalonato.

Studi di struttura e attività hanno messo in evidenza come lievi modificazioni nella struttura chimica delle statine possano incidere sull'affinità di legame con HMG-CoA reductasi e di conseguenza influenzare il profilo farmacocinetico e l'interazione con i trasportatori epatici che mediano l'ingresso del farmaco nel fegato.⁽⁴²⁾

Tuttavia, nonostante la comprovata efficacia delle statine, persistono delle criticità relative soprattutto alla tollerabilità. Difatti, le statine presentano tra gli effetti collaterali più comuni la mialgia, l'incremento degli enzimi epatici e più raramente rabdomiolisi. Nonostante questi effetti avversi non modificano il rapporto rischio-beneficio nella maggior parte dei pazienti,

rimangono una delle cause principali di scarsa aderenza terapeutica.⁽⁴³⁾

La necessità di ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare ha portato allo sviluppo di nuove molecole ipolipemizzanti e all'introduzione di terapie di combinazione.

2.2.2 Farmaci ipolipemizzanti (ezetimibe e acido bempedoico)

L'avvento dei farmaci non-statin ha rappresentato una grande opportunità per il trattamento dell'ipercolesterolemia, soprattutto per quei pazienti che con le sole statine non raggiungono valori equilibrati di LDL e per quelli che presentano intolleranza verso le statine stesse. Tra queste nuove strategie si collocano rispettivamente l'ezetimibe, inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo, e acido bempedoico, inibitore epatico dell'ATP-citrato liasi, un enzima a monte della cascata di sintesi del colesterolo⁽⁴⁴⁾.

Come primo approccio in quei pazienti che non ottengono il beneficio completo dalle sole statine, le Linee Guida *ESC/EAS 2019* suggeriscono l'utilizzo degli inibitori dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe) in combinazione con statina prima di passare a terapie più costose, come quelle con gli inibitori di PCSK9⁽⁴⁵⁾.

Il meccanismo d'azione di **ezetimibe** si basa sulla riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo attraverso l'inibizione in modo selettivo della proteina Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), un trasportatore essenziale per l'ingresso del colesterolo che si trova a livello dell'orletto a spazzola dell'enterocita⁽⁴⁴⁾.

Questo meccanismo fa sì che il colesterolo diretto verso il fegato diminuisca e si avrà una sovraespressione dei recettori LDL con una maggiore clearance di queste ultime.

Come menzionato in precedenza, l'approccio di una terapia in associazione con una statina e con ezetimibe, sfrutta in sinergia i due meccanismi d'azione; dunque, dal punto di vista clinico consente una riduzione di LDL-C ancora più evidente rispetto a quella che si ottiene in monoterapia e meno effetti collaterali.

Parallelamente, un'ulteriore entità chimica sviluppata è **l'acido bempedoico**. Questo tipo di molecola inibisce l'ATP-citrato liasi (ACL), un enzima citosolico che catalizza la reazione di conversione del citrato in acetil-CoA. Il meccanismo d'azione è simile a quello delle statine, ma l'enzima che viene inibito dall'acido bempedoico si trova a monte nella cascata di sintesi del colesterolo rispetto all'HMG-CoA reduttasi su cui agiscono le statine. L'inibizione ha come esito una riduzione della sintesi epatica del colesterolo e la conseguente sovraespressione del recettore LDL, con aumento della clearance delle LDL⁽⁴⁶⁾.

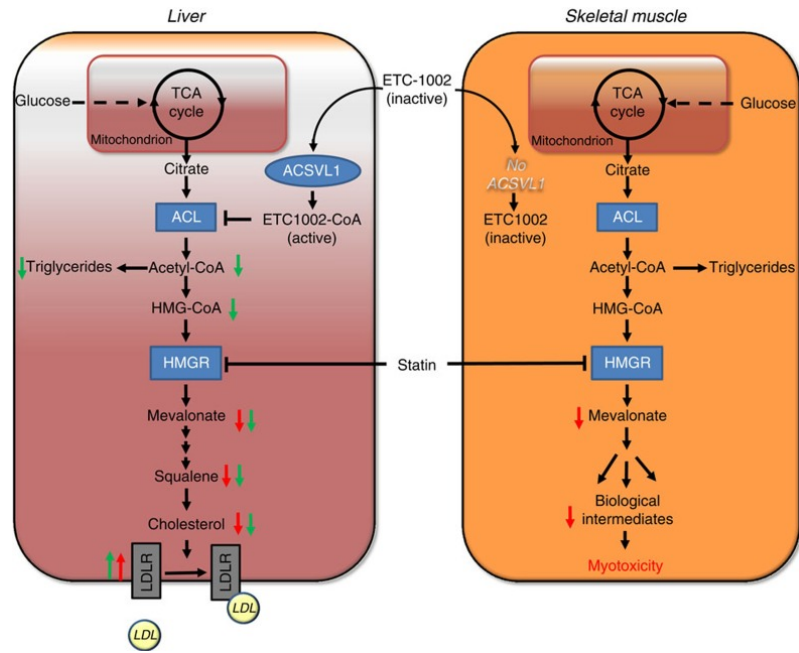


Figura 9: Meccanismo d'azione di ETC-1002.

(Pinkosky SL, et al.)

Un aspetto cruciale e vantaggioso dell'acido bempedoico è che viene somministrato come profarmaco e richiede attivazione da parte dell'enzima very-long-chain acyl-coA synthetase-1 (ACSVL1), espresso nel fegato, ma non nel muscolo scheletrico. L'assenza di attivazione nel muscolo scheletrico spiega i ridotti, quasi assenti, effetti miotossici rispetto alle statine⁽⁴⁷⁾. Inoltre, diversamente dalle statine, che oltre alla possibile insorgenza di mialgie è stato visto essere associate ad un rischio di insorgenza di diabete, l'acido bempedoico risulta avere invece un profilo più sicuro.

Dal punto di vista molecolare, oltre ad essere inibitore di ACL, l'acido bempedoico è stato associato all'attivazione di AMPK (AMP-activated protein kinase). L'attivazione di AMPK può contribuire a ridurre la sintesi lipidica epatica, migliorare quindi il metabolismo lipidico, ma incide

anche sulla sintesi del glucosio migliorando il metabolismo glucidico⁽⁴⁸⁾.

Mettendo a confronto le due molecole innovative, dunque, è chiaro che entrambe mirano allo stesso obiettivo, quello di riduzione dei livelli di colesterolo LDL, per poter ridurre il rischio cardiovascolare, ma attraverso due percorsi biochimici differenti: ezetimibe riduce l'ingresso di colesterolo esterno nelle cellule epatiche, l'acido bempedoico limita la produzione di colesterolo endogeno in modo selettivo nel fegato così da non rischiare di avere l'insorgenza di miopatie come con le statine⁽⁴⁹⁾.

2.2.3 Fibrati

In un contesto di terapia farmacologica delle dislipidemie, un'altra classe molto consolidata è quella dei fibrati utilizzati soprattutto in casistiche di pazienti che oltre a ipertrigliceridemia presentano valori di HDL bassi, diabete di tipo due e sindrome metabolica.

Il meccanismo d'azione dei fibrati si basa sull'agonismo che esercitano per il recettore nucleare PPAR- α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha) andando così ad attivarlo ed ottenere una diminuzione dei trigliceridi plasmatici attraverso meccanismi come la beta ossidazione degli acidi grassi, l'aumento dell'attività della lipoproteina lipasi (LPL), la riduzione della sintesi delle VLDL e l'aumento della sintesi di HDL⁽⁵⁰⁾.

Un ruolo importante dei fibrati sempre volto ad un miglioramento del profilo lipidico è svolto anche nei confronti delle apolipoproteine apo-C, in particolare apo-C III. Le apo-C III generalmente rallentano la degradazione delle lipoproteine ricche in trigliceridi da parte della LPL. Il fibrato, attraverso PPAR- α , induce la down regulation epatica di apo-C III favorendo un aumento della clearance delle particelle ricche di trigliceridi.

Allo stesso modo i fibrati tendono a promuovere la sintesi di Apo A-I e Apo A- II determinando un aumento di HDL⁽⁵⁰⁾.

Un aspetto caratteristico e particolarmente interessante di queste molecole è anche la capacità di modificare le dimensioni e la distribuzione delle particelle LDL, difatti nei pazienti affetti da sindrome metabolica generalmente le particelle LDL sono piccole e dense quindi l'azione dei fibrati può favorire la formazione di particelle più grandi e meno aterogene⁽⁵¹⁾.

Come è possibile vedere in **Figura 10** vi è anche un effetto sugli stati infiammatori, difatti attraverso una riduzione del fibrinogeno, dei livelli di proteina C reattiva e dell'attività dei fattori antinfiammatori si ha una complessiva riduzione dell'infiammazione con benefici anche sul profilo aterotrombotico.

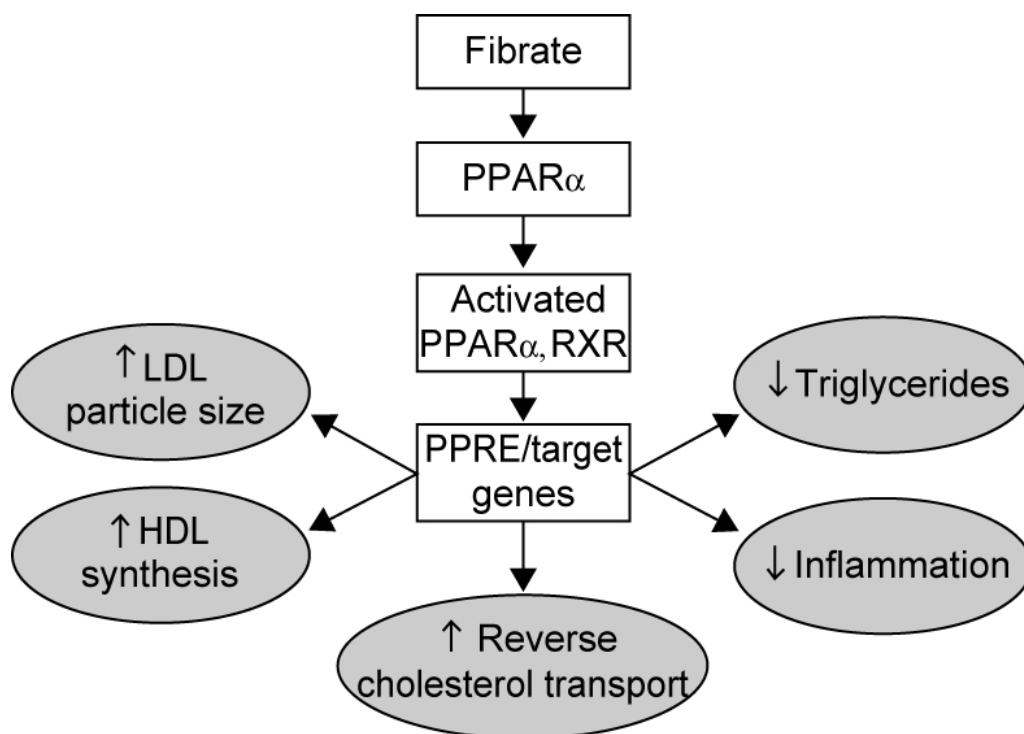


Figura 10: Meccanismo d'azione dei fibrati. Abbreviazioni: HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; PPAEα, recettore α attivato dal proliferatore del perossisoma; PPRE, elementi di risposta del proliferatore del perossisoma; RXR, recettore X dei retinoidi; ↑ indica aumento; ↓ indica diminuzione.

(Goldenberg I et al.)

Le molecole più utilizzate appartenenti a questa classe terapeutica risultano essere il **fenofibrato** e il **gemfibrozil**.

Il **fenofibrato** è un profarmaco che viene attivato per idrolisi in acido fenofibrico. Si tratta di una molecola tendenzialmente lipofila quindi poco solubile in acqua, per questo sono state sviluppate diverse formulazioni per migliorarne l'assorbimento (formulazioni micronizzate, formulazioni micronizzate arricchite da un coating idrofilico, microparticelle, nanoparticelle).

Alcune formulazioni richiedono l'assunzione in prossimità del pasto per un migliore assorbimento, mentre altre versioni di formulazioni più recenti presentano una maggiore flessibilità in termini di somministrazione⁽⁵²⁾.

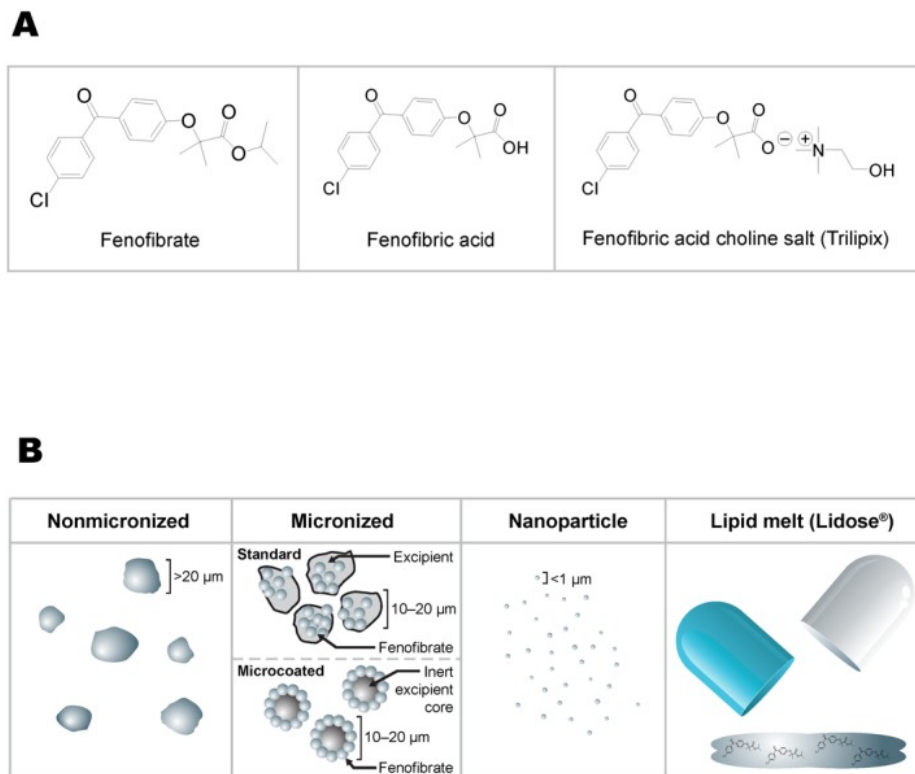


Figura 11: A) struttura chimica di fenofibrato e acido fenofibrico; B) confronto tra le formulazioni del fenofibrato.

(Ling H. et al. 2013)

L'acido fenofibrico viene poi glucorinizzato ed eliminato per via renale, per questo è necessario porre maggiore attenzione sui pazienti con insufficienza renale.

L'altra molecola in questione è il **gemfibrozil** che facendo parte della stessa classe condivide il meccanismo d'azione con il fenofibrato, ma a differenza di quest'ultimo non è un profarmaco, viene somministrato come farmaco attivo ed esercita la sua azione direttamente mediante la

modulazione del metabolismo delle lipoproteine⁽⁵³⁾.

In particolare il gemfibrozil oltre all'azione di base di riduzione dei trigliceridi e aumento delle lipoproteine HDL, ha anche un'azione sul catabolismo delle VLDL, difatti ne favorisce la rimozione dal circolo suggerendo un aumento implicito dell'attività della lipoproteina lipasi (LPL)⁽⁵³⁾.

Mettendo a confronto le due molecole è possibile delineare un riduzione dei trigliceridi da parte di entrambi di almeno il 30-50% ⁽⁵¹⁾, ma da un punto di vista di interazioni farmacologiche il gemfibrozil presenta un rischio maggiore di interazione con le statine (in particolare simvastatina, la cerivastatina nella sua precedente commercializzazione), con conseguente aumento del rischio di miopatie e in casi più rari di rhabdmiolisi. Questo effetto collaterale del gemfibrozil deriva dal fatto che esso interagisce con il metabolismo e la rimozione dal circolo delle statine, portando ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di queste ultime e dei loro residui attivi soprattutto nel tessuto muscolare aumentando la possibilità di sviluppare danno muscolare severo rispetto all'utilizzo delle statine da sole⁽⁵⁴⁾. Tuttavia, questa problematica pare non essere rilevante in altri tipi di fibrati.

2.2.4 Inibitori di PCSK9 (anticorpi monoclonali)

In un contesto di soggetti ad alto rischio cardiovascolare affetti da ipercolesterolemia familiare o poco tolleranti le statine, PCSK9 è stato visto essere un bersaglio terapeutico di notevole interesse poiché regola direttamente l'espressione dei recettori epatici per LDL che sono la via principale di captazione delle LDL dal circolo⁽⁵⁵⁾.

La PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) è secreta principalmente dal fegato, ma può essere presente anche in altri tessuti come l'intestino e il rene. L'azione esercitata da PCSK9 è stimolare la degradazione del recettore delle LDL, impedendone il riciclaggio e andando a ridurre LDL negli epatociti, ma aumentando quelle in circolo⁽⁵⁶⁾.

Dunque, per ottenere gli effetti terapeutici ricercati e migliorare il profilo lipidico sono state messe a punto diverse strategie per inibire PCSK9 tra cui troviamo l'inibizione diretta della proteina attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali (es. Evolocumab e alirocumab) e farmaci a RNA interference (es. Inclisiran).

Attualmente gli anti-PCSK9 più utilizzati sono proprio Alirocumab ed Evolocumab, due anticorpi di natura totalmente umana. Entrambi seguono lo stesso meccanismo d'azione, ovvero si legano selettivamente al sito di legame LDLR di PCSK9, impedendole di legarsi ai recettori LDL sugli epatociti⁽⁵⁵⁾. Viene così evitata la degradazione recettoriale, quindi, aumentano i recettori LDL disponibili e di conseguenza si ha riduzione di LDL circolante fino al 50-60%, soprattutto se associati a statine ed ezetimibe⁽⁵⁷⁾. È proprio questa associazione tra statine e inibitori di PCSK9 che rappresenta un modo per ottimizzare gli effetti terapeutici desiderati, in pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare che nemmeno con statina + ezetimibe raggiungono i livelli target di LDL.

Queste due classi di molecole, agiscono in sinergia: le statine inibiscono HMG-CoA reduttasi riducendo la sintesi epatica di colesterolo, poi questa riduzione di colesterolo attiva SREBP-2, aumentando l'espressione dei recettori LDL, ma aumentando anche l'espressione di PCSK9 quindi la co-somministrazione di un anti-PCSK9 bilancia l'effetto delle statine andando a ridurre la degradazione dei recettori LDL⁽⁵⁸⁾.

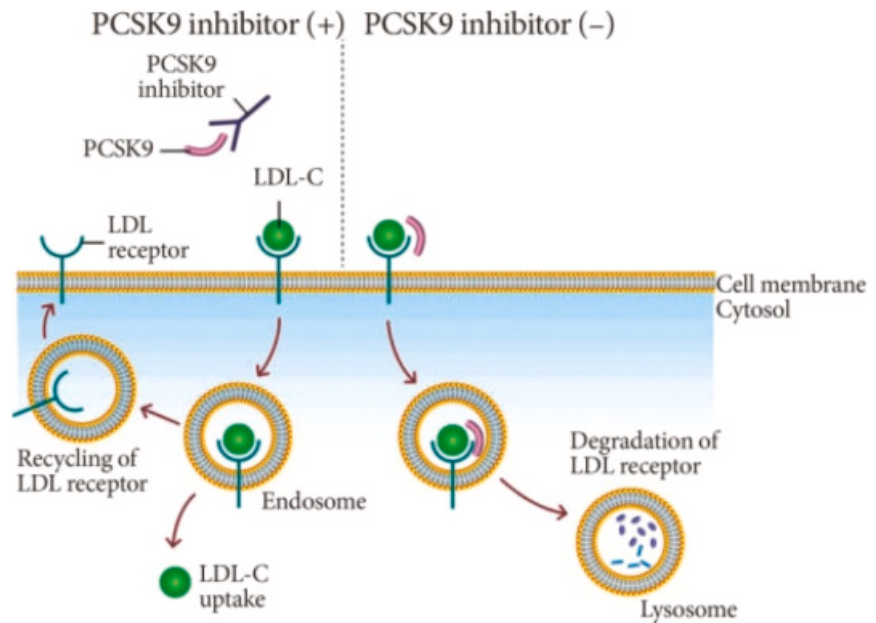


Figura 12: Quando PCSK9 si lega al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL), il recettore viene degradato a livello lisosomiale. Un inibitore di PCSK9, un anticorpo monoclonale contro PCSK9, inibisce il legame di PCSK9 al recettore LDL, determinando il riciclo del recettore LDL e una sua maggiore espressione a livello della membrana cellulare, che a sua volta aumenta l'assorbimento epatico di LDL-C e riduce i livelli sierici di LDL-C. (Nair T. 2024)

Entrambi sono farmaci a somministrazione sottocutanea con numerosi vantaggi rispetto alla terapia orale, difatti non necessitano di somministrazione giornaliera in quanto caratterizzati da lunga emivita tale da consentire somministrazioni ogni 2-4 settimane e non vengono metabolizzati dal CYP (citocromo), riducendo così il rischio di possibili interazioni farmacocinetiche.

Gli schemi posologici solitamente sono:

- **Evalucumab** 140 mg ogni due settimane oppure 420 mg una volta al mese
- **Alirocumab** 75 o 150 mg ogni due settimane oppure 300 mg una volta al mese⁽⁵⁷⁾.

Oltre agli anticorpi monoclonali, è stata messa a punto anche un'altra strategia per inibire PCSK9, quella dello small interfering RNA (siRNA)

progettato per mirare al PCSK9 negli epatociti, riducendo la sintesi della proteina. **Inclisiran** è un siRNA coniugato a N-acetilgalattosamina che lo veicola specificatamente verso il fegato⁽⁵⁹⁾. Una volta in loco Inclisiran sfrutta il complesso RISC (RNA induced silencing complex) per indurre degradazione dell'mRNA di PCSK9 e ridurre la produzione della stessa con effetti analoghi a quelli che si ottengono con gli anticorpi monoclonali, ossia riduzione LDL per aumento dell'espressione di LDLR⁽⁶⁰⁾.

2.3 Meccanismi d'azione, destinazione d'uso e benefici

Dalla panoramica dei farmaci esistenti per il trattamento delle dislipidemie è stato possibile delineare i loro meccanismi d'azione e capire che essi condividono un obiettivo comune, quello di migliorare il profilo lipidico e diminuire il rischio cardiovascolare, ma agiscono su nodi diversi del metabolismo lipidico per questo ogni farmaco sarà scelto per il trattamento di una specifica condizione dislipidemica avente le sue caratteristiche del caso⁽⁶¹⁾. Il meccanismo d'azione indirizza quindi la terapia più idonea per ogni paziente.

Le statine sono il farmaco di prima linea, inibiscono HMG-CoA reduttasi, con conseguente riduzione del colesterolo, il quale aumenta l'espressione dei recettori per le LDL con aumento della clearance delle LDL dal sangue, riduzione dei trigliceridi e un modesto aumento di HDL. Si può delineare che l'effetto delle statine è quindi dose-dipendente dal colesterolo LDL. Visti i loro benefici, la capacità di stabilizzare la placca aterosclerotica in formazione e ridurre

L'inflammation vascolare sono particolarmente adatte in pazienti con ipercolesterolemia e pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica sia in prevenzione primaria (per soggetti ad alto rischio) sia in prevenzione secondaria (per soggetti che hanno già subito eventi vascolari in precedenza)^(61, 62). Pur riducendo i valori di LDL-C le statine non annullano completamente il rischio vascolare, può rimanere un rischio residuo (soprattutto in pazienti ad alto rischio come i diabetici), per questo si tende a preferire terapie combinate ad esempio con niacina, ezetimibe o fibrati per agire contemporaneamente su più parametri⁽⁶³⁾.

Se dovesse essere necessario raggiungere un target di LDL ancora più basso, alla sola statina è possibile aggiungere ezetimibe che è stato visto agire a livello intestinale inibendo la proteina NPC1L1. L'effetto è un abbassamento del colesterolo disponibile per il fegato e parallelamente un aumento dei recettori per LDL. In monoterapia, ezetimibe riduce LDL di circa il 15-20%, ma questi valori sono implementati associandolo con le statine. Questi benefici sono stati anche confermati da vari studi, come *IMPROVE-IT (Mach F. et al)* soprattutto in pazienti con sindrome coronarica acuta con bassa tollerabilità nei confronti delle statine⁽⁴⁵⁾.

L'altro farmaco ipolipemizzante, più recente dell'ezetimibe, è l'acido bempedoico che agisce inibendo ATP-citrato liasi, enzima sempre coinvolto nella sintesi del colesterolo, con conseguente aumento dei recettori LDL e riduzione di LDL circolanti. Viene scelto spesso per il trattamento di pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista che non tollerano le statine, nemmeno in associazione con ezetimibe, soprattutto per via degli effetti collaterali a livello muscolare. Inoltre, è stata osservata anche una riduzione della proteina C reattiva, indice di un effetto antinfiammatorio⁽⁴⁴⁾.

Il ruolo e la destinazione d'uso dei fibrati risulta distaccarsi lievemente dalle altre categorie di farmaci, difatti questi generalmente sono indicati

in quei pazienti con dislipidemia aterogena (spesso associata a sindrome metabolica e diabete di tipo 2)⁽⁶¹⁾ e ipertrigliceridemia in cui i trigliceridi sono alti e le HDL rimangono basse. La loro azione si basa sull'attivazione del recettore PPAR- α così da modulare l'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo lipidico; quindi, si avrà una riduzione di trigliceridi associata ad un aumento di HDL e un migliore metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Non sono riportati gravi effetti indesiderati riguardanti i fibrati, però l'associazione tra gemfibrozil e statine è sconsigliata per via del rischio di effetti vascolari⁽⁶¹⁾.

Negli ultimi anni, ha preso piede anche l'impiego della classe degli inibitori di PCSK9, in particolare degli anticorpi monoclonali Alirocumab ed evolucumab (anti-PCSK9). Sono indicati particolarmente per pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare, in particolare coloro che soffrono di ipercolesterolemia familiare o di malattia cardiovascolare e che non ottengono risultati e benefici dalle molecole descritte in precedenza. Questi agiscono impedendo la degradazione dei recettori LDL, ne aumentano la disponibilità e determinano la marcata riduzione di LDL-C⁽⁶⁴⁾.

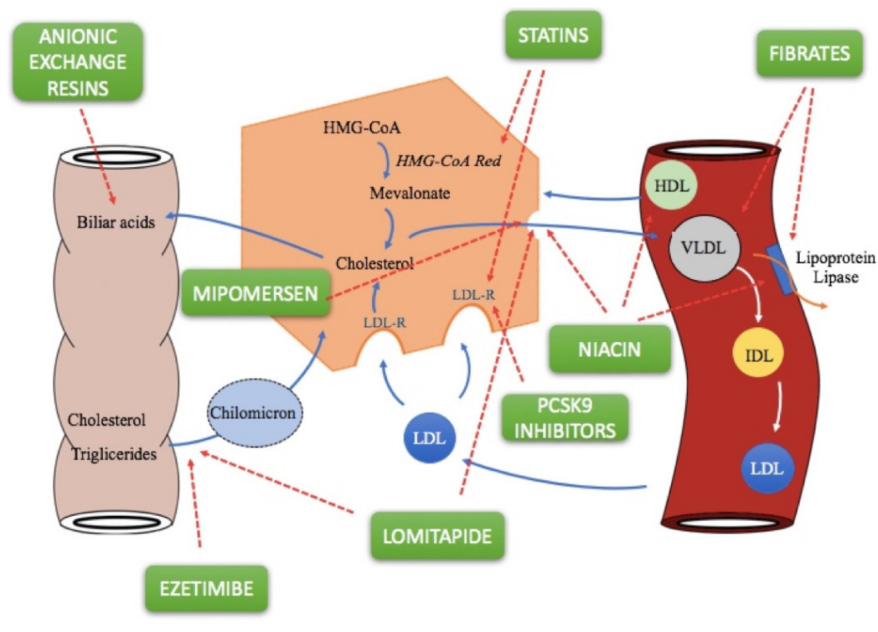


Figura 13: *Metabolismo del colesterolo e dei trigliceridi e meccanismi molecolari dei farmaci ipolipemizzanti (Zodda, D et al. 2018)*

Nel complesso, la scelta del tipo di terapia deve essere fatta sulla base del profilo lipidico del paziente, del suo livello di rischio cardiovascolare e la sua tollerabilità nei confronti dei farmaci. Tuttavia, i progressi scientifici e le nuove conoscenze acquisite negli ultimi anni anche sulle proprietà e i benefici della dieta o comunque di una sana alimentazione, con una notevole attenzione sui macronutrienti, stanno indirizzando sempre di più ad una gestione delle dislipidemie strutturata sicuramente su una terapia farmacologica quando necessaria, ma prima di tutto ci si sta indirizzando verso un approccio nel quale si ripone fiducia sull'affiancamento del paziente con un'integrazione specifica e uno stile di vita sano.

Capitolo 3

3. Nuovi orizzonti terapeutici

3.1 Ruolo della dieta nella prevenzione e trattamento

Tra i nuovi orizzonti terapeutici delle dislipidemie, la dieta rappresenta uno strumento molto prezioso e allo stesso tempo accessibile sia per la prevenzione sia per il trattamento delle alterazioni del profilo lipidico.

Le abitudini alimentari, difatti agiscono direttamente sui livelli ematici di colesterolo, trigliceridi, HDL e LDL e sui meccanismi metabolici che li influenzano come l'insulino-resistenza e lo stato infiammatorio cronico. La dieta quindi, non è solo coadiuvante della terapia farmacologica, ma va considerata come una vera e propria strategia di prevenzione primaria, mirata a ridurre lo sviluppo delle dislipidemie, della sindrome metabolica e di tutte le patologie cardiovascolari da esse dipendenti⁽⁶⁵⁾.

Un aspetto da tenere in considerazione sono quindi i modelli dietetici più diffusi e come questi influenzano il metabolismo lipidico.

In prima linea, se si prende in considerazione il modello dietetico di tipo Occidentale, ricco di grassi saturi, zuccheri semplici e alimenti ultra-processati abbinato ad uno stile di vita sedentario è possibile riscontrare una netta correlazione con l'insorgenza della sindrome metabolica, con annessa obesità viscerale, dislipidemia, insulino-resistenza, ipertensione e uno stato di infiammazione cronica. La correzione di abitudini di questo genere rappresenta una misura fondamentale, in grado di intervenire prima che si instaurino condizioni patologiche sulle quali poi

è necessario agire attraverso le cure farmacologiche⁽⁶⁵⁾.

Modelli alimentari basati invece su una dieta di tipo mediterraneo caratterizzata da un elevato consumo di frutta, verdura, legumi, cereali, frutta secca, olio EVO, un moderato apporto di pesce e un basso consumo di carne rossa e alimenti processati, forniscono nutrienti che agiscono positivamente sul metabolismo lipidico e sullo stato infiammatorio. Questo tipo di alimentazione ha un'azione protettiva nel trattamento del rischio cardiovascolare con effetti evidenti sui pazienti, come ad esempio la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento del profilo lipidico e la riduzione del rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2; inoltre ci fa anche capire l'importanza che riveste già nelle prime fasi della malattia cardiovascolare, contribuendo a ridurre l'incidenza di nuovi casi di dislipidemia⁽⁶⁶⁾.

Negli ultimi anni, ha preso notevolmente piede anche il trend della dieta plant-based (a base vegetale), difatti anche questo approccio alimentare rappresenta un'ottima strategia di prevenzione. Le diete plant-based, ovviamente se ben strutturate, sono ricche di fibre, micronutrienti, vitamine e sono povere di grassi saturi. Tale presupposto si associa ad una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare ed un miglioramento dei parametri lipidici⁽⁶⁷⁾. Inoltre, studi condotti su soggetti vegetariani e vegani hanno evidenziato un profilo metabolico migliore rispetto a chi non segue questo tipo di alimentazione, con livelli inferiori di BMI, pressione arteriosa e colesterolo totale⁽⁶⁸⁾. Naturalmente, è importante specificare che 'vegetale' non significa automaticamente 'salutare', difatti un elevato consumo di carboidrati, presenti in misura maggiore in tali tipi di alimentazione, può comunque ridurre i benefici sperati; per questo anche la qualità complessiva della dieta è un fattore da tenere in considerazione⁽⁶⁷⁾.

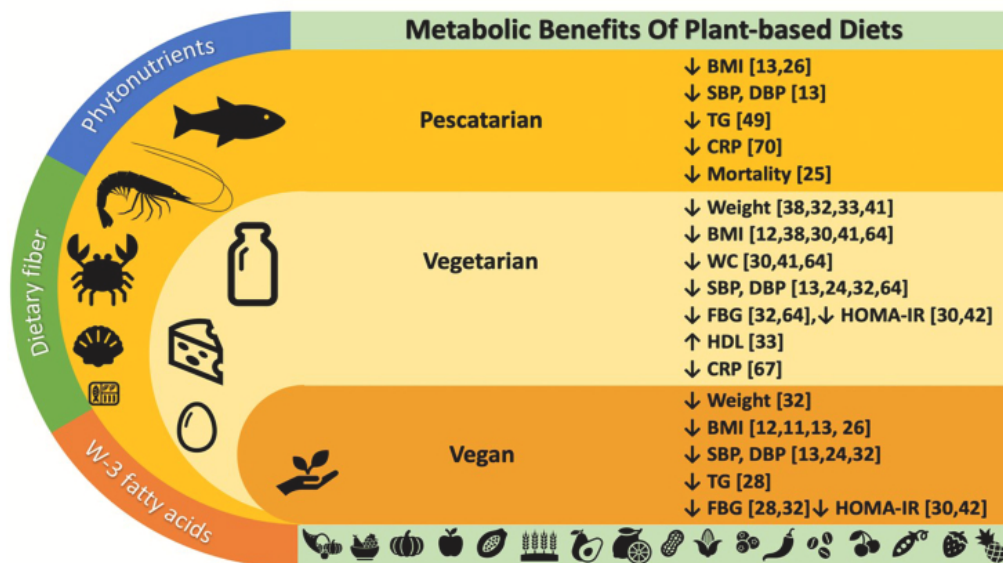


Figura 14: Benefici di diverse diete a base vegetale: vegana, vegetariana (può includere latticini e uova) e pescatariana sui parametri della sindrome metabolica e sui marcatori infiammatori. Abbreviazioni utilizzate: BMI, indice di massa corporea; PCR, proteina C reattiva; PAD, pressione diastolica; FBG, glicemia a digiuno; IR, resistenza all'insulina; PAS, pressione sistolica; TG, trigliceridi.

(Minu S Thomas et al)

Anche approcci nutrizionali come le diete chetogeniche, a basso contenuto di carboidrati ed alto contenuto di grassi sono in grado di ridurre marcatori aterogeni come ApoB/ApoA1 e il rapporto trigliceridi/ HDL-C ed incidere quindi positivamente sulla sindrome metabolica. Ovviamente, nel caso di un'adesione da parte del paziente a una dieta di questo tipo è fondamentale valutare attentamente la qualità dei grassi introdotti, poiché un eccesso di grassi saturi potrebbe contrastare i benefici della dieta stessa⁽⁶⁹⁾.

La dieta, dunque, non rappresenta solo uno strumento preventivo, ma rappresenta una vera e propria misura terapeutica nella gestione delle dislipidemie. L'adozione di modelli alimentari equilibrati, in associazione con l'eliminazione di cattive abitudini alimentari porta ad un

miglioramento del profilo lipidico ed è un contributo al benessere generale dell'individuo.

3.2 Nutrienti e il loro impatto sul profilo lipidico

Così come i modelli dietetici complessivi forniscono un'idea dei benefici che possono apportare alla salute del paziente, allo stesso modo è importante porre l'attenzione sulla qualità dei singoli nutrienti e su come essi influenzano il profilo lipidico.

Un primo focus implica la qualità dei **grassi alimentari**. Gli acidi grassi monoinsaturi, come ad esempio l'acido oleico presente nell'olio EVO, sono correlati ad una riduzione di colesterolo LDL e del rapporto colesterolo totale/HDL; mentre gli acidi grassi polinsaturi come ad esempio Omega-3 (EPA e DHA) impattano sulla sintesi epatica di VLDL e portano a riduzione dei trigliceridi plasmatici svolgendo così un'azione antinfiammatoria e anti aterosclerotica⁽⁷⁰⁾. I lipidi alimentari, inoltre, influenzano direttamente alcuni percorsi fisiologici come AMPK, mTOR e PPAR- γ , in particolare l'attivazione di quest'ultimo da parte dei lipidi favorisce la formazione di adipociti più sani dal punto di vista metabolico. Il tessuto adiposo, infatti, non è un semplice tessuto di deposito energetico, ma un organo che è in grado di secernere molecole come le adipokine, la leptina e TNF- α quindi, visto che la dieta influenza la secrezione di queste molecole, si avrà che diete ricche di grassi insaturi e fibre favoriscono la secrezione maggioritaria di adiponectina che migliora la sensibilità all'insulina e riduce l'infiammazione. Al contrario una dieta ricca di grassi saturi in eccesso induce la secrezione di adipokine pro-infiammatorie contribuendo al peggioramento profilo lipidico⁽⁷¹⁾.

Un altro nutriente di grande importanza sono le **fibre**. L'assunzione di 5-15 g al giorno di fibre è correlata ad una riduzione del colesterolo del 15-20%, questo perché si ha riduzione del suo assorbimento a livello intestinale. Inoltre, migliora nel complesso il metabolismo lipidico per via di un impatto positivo delle fibre anche sulla sensibilità insulinica e l'accumulo lipidico epatico che vengono ridotti⁽⁷⁰⁾.

Anche le **proteine vegetali** svolgono un ruolo cardine. Il consumo di proteine derivanti dai legumi, porta ad un abbassamento del colesterolo totale e LDL, grazie all'azione sinergica degli altri componenti nutritivi dei legumi (fibre, saponine, fitati e i composti bioattivi). Questa azione data dalle proteine è particolarmente utile nella prevenzione attuata su soggetti con dislipidemia lieve⁽⁷⁰⁾.

Tra i **composti bioattivi**, come i polifenoli e gli antiossidanti, un esempio da citare è il resveratrolo. Difatti, esso agisce su più nodi del metabolismo al fine di ridurre l'aggregazione delle LDL, proteggere l'endotelio e ridurre lo stress ossidativo. L'unica problematica è che presenta una bassa biodisponibilità orale per via della rapida metabolizzazione a livello epatico ed intestinale che ne riduce l'efficacia clinica⁽⁷²⁾.

Infine, tra i nutrienti che possono contribuire al miglioramento del profilo lipidico è possibile collocare i **fitosteroli**. Essi hanno un meccanismo basato sulla competizione con il colesterolo a livello intestinale così da ridurre l'assorbimento e facilitare la sua eliminazione attraverso le feci. L'efficacia si dimostra con una riduzione di LDL-C, tuttavia come evidenziato da Colletti et al., la reale efficacia dipende poi dalla loro biodisponibilità all'interno dell'alimento⁽⁷²⁾.

È possibile dire che la dieta, attraverso la qualità dei nutrienti, agisce sulle dislipidemie sia intervenendo sul profilo lipidico sia intervenendo su meccanismi metabolici e infiammatori che rappresentano il rischio

cardiovascolare. Proprio per questi motivi negli ultimi anni è cresciuto notevolmente l'interesse verso formulazioni standardizzate contenenti una maggiore concentrazione di nutrienti così da potenziarne l'azione, si tratta dei prodotti nutraceutici e degli integratori.

3.2.1 Nutraceutici ed integratori per il controllo delle dislipidemie

In un contesto nel quale l'obiettivo rimane quello di cercare di aderire alla terapia farmacologica il più tardi possibile, i nutraceutici e gli integratori rappresentano una strategia d'azione sempre più utilizzata, soprattutto in pazienti con basso o moderato rischio cardiovascolare proprio per la loro azione ipolipemizzante e il loro ottimo profilo di tollerabilità.

I principali meccanismi d'azione attraverso i quali agiscono i nutraceutici sono: inibizione dell'assorbimento del colesterolo, riduzione della sintesi di colesterolo da parte del fegato e aumento dell'eliminazione delle lipoproteine aterogene⁽⁷³⁾.

Tra i nutraceutici più studiati vi è il **riso rosso fermentato** che deriva dalla fermentazione del riso con il fungo *Monascus purpureus* e contiene le monacoline. Tra queste, degna di nota è la monacolina K che dal punto di vista strutturale è identica alla lovastatina. Come le statine, la monacolina K (già presente nella sua forma acida) inibisce l'enzima HMG-CoA reduttasi coinvolto nella sintesi del colesterolo, determinando una riduzione delle LDL anche del 15-34% e una riduzione fino al 45% dell'incidenza del rischio cardiovascolare^{(74),(73)}. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza e tollerabilità degli integratori a base di riso rosso fermentato risulta essere simile a quello delle statine a basso dosaggio.

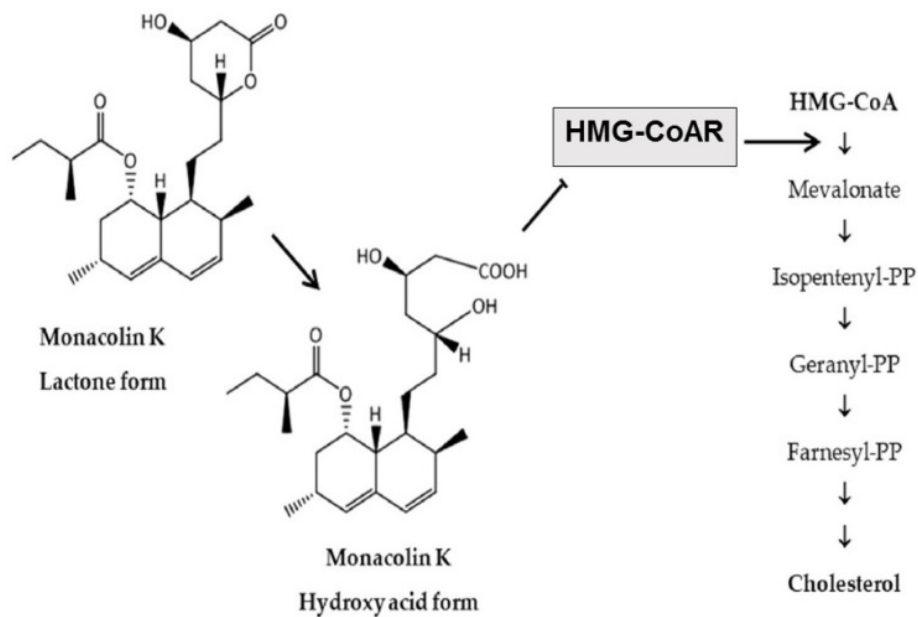


Figura 15: *Principale meccanismo d'azione del RYR per la riduzione del colesterolo [28].*
 RYR = riso rosso fermentato. HMG-CoA = β -idrossi β -metilglutaril coenzima A; HMG-CoAR
 = β -idrossi β -metilglutaril coenzima A reductasi; PP = pirofosfato.

(Cicero et al.)

Un altro composto di grande interesse è la **berberina**, un alcaloide di origine vegetale che agisce aumentando l'espressione di LDLR a livello epatico e migliorando la clearance del colesterolo circolante. La berberina ha però un limite legato alla sua scarsa biodisponibilità orale per via di un elevato metabolismo di primo passaggio e scarso assorbimento intestinale, quindi solo una piccolissima parte raggiunge il circolo⁽⁷²⁾.

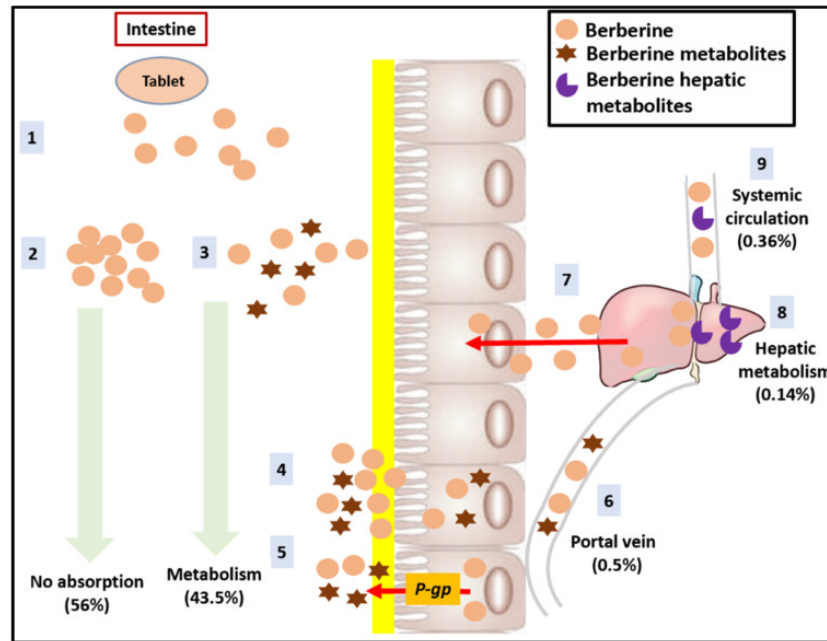


Figura 16: Via di somministrazione della berberina dopo somministrazione orale. “Dopo l’ingestione, la compressa si disintegra e rilascia le particelle di BBR (1). Tuttavia, circa il 56% di BBR non viene assorbito nel tratto gastrointestinale a causa dell’auto aggregazione (2). Inoltre, il metabolismo intestinale (gestito sia dal microbiota intestinale che dal CYP450) è responsabile del 43,5% delle particelle di BBR totali (3). Infine, la scarsa permeabilità (4), l’efflusso mediato dalla P-gp (5) e la ri-escrezione epatobiliare (7) contribuiscono anche alla riduzione della biodisponibilità. Solo lo 0,5% di BBR entra nella circolazione portale (6) e lo 0,36% arriva nella circolazione sistemica (9).”

(Colletti et al.)

Un altro gruppo appartenente al mondo dei nutraceutici è quello dei **fitosteroli** e dei **fitostanoli**, spesso assunti nella forma farmaceutica di capsule. Queste molecole essendo strutturalmente simili al colesterolo, vi competono a livello intestinale riducendone l’assorbimento attraverso l’interazione con il trasportatore NPC1L1. Gli effetti risultanti sono un abbassamento delle LDL, soprattutto in soggetti con ipercolesterolemia lieve anche grazie al loro profilo sicuro⁽⁷⁵⁾. Essi presentano anche effetti anti-infiammatori su citochine come IL-6 e TNF- α ⁽⁷⁶⁾.

Sebbene il termine ‘nutraceutico’ faccia riferimento principalmente ai composti bioattivi che possiedono un effetto terapeutico, in realtà nella pratica di tutti i giorni queste sostanze sono assunte sotto forma di integratori alimentari.

Un esempio molto comune nella pratica è l’integrazione con **Omega-3** (EPA e DHA), indicati in particolare quando la problematica è l’ipertrigliceridemia poiché agiscono riducendo la sintesi epatica delle VLDL e interferiscono nei passaggi di sintesi dei trigliceridi. Il dosaggio consigliato da EFSA è circa 2 grammi al giorno di DHA+EPA nei soggetti sani che semplicemente vogliono un’azione preventiva e mantenere i valori nei range; l’American Heart Association consiglia l’assunzione di 2-4 grammi di DHA+ EPA al giorno per avere un effetto di riduzione dei trigliceridi anche fino al 30% e una minima incidenza anche su HDL e LDL⁽⁷⁷⁾.

Un’altra categoria di integratori ampiamente utilizzati è quella delle fibre solubili, come **psillio** e **glucomannano**. Entrambi hanno un’azione lieve di riduzione delle LDL, ma che migliora nettamente l’assetto metabolico. Il glucomannano, in particolare, è una fibra viscosa che riduce l’assorbimento di colesterolo e aumenta l’attività di un enzima, la 7- α -idrossilasi favorendo la trasformazione del colesterolo in acidi biliari⁽⁷⁵⁾.

In sintesi, gli integratori più utilizzati nel controllo delle dislipidemie si identificano negli Omega-3, nei fitosteroli/stanoli, negli integratori a base di riso rosso e le fibre vegetali. L’impatto sulla salute del paziente di ognuno di questi integratori dipende molto dalla condizione soggettiva e dalla qualità della formulazione; senza dimenticare che molti integratori possono avere azione sinergica tra di loro e quindi dare degli effetti complementari amplificati. Ad esempio è stato visto che i fitosteroli in associazione con gli omega-3 hanno effetti potenziati sulla riduzione dei lipidi e dell’inflammazione⁽⁷⁶⁾.

3.3 Il paradosso della dieta chetogenica nelle dislipidemie

Se gli integratori mirano a determinati e specifici parametri lipidici, come trattato in precedenza, i modelli dietetici modificano in maniera più completa il profilo lipidico.

In questo contesto, negli ultimi anni, la dieta chetogenica ha assunto una certa importanza diventando una delle strategie più adottate, ma anche più dibattute per via del fatto che da un lato essa risulta associata ad un notevole miglioramento dei valori lipidici, mentre dall'altro in alcuni soggetti porta ad un marcato aumento di LDL-C. Da qui nasce il cosiddetto paradosso.

Il modello keto, così come viene definita tale dieta, prevede una drastica riduzione dell'assunzione di carboidrati, con aumento dell'assunzione di grassi e un moderato apporto di proteine. Questo schema porta l'organismo ad entrare in uno stato detto di 'chetosi nutrizionale', che in assenza di glucosio proveniente dai carboidrati, utilizza i corpi chetonici prodotti dal fegato come principale fonte energetica⁽⁷⁸⁾. Conseguentemente a questa situazione anche l'insulina circolante diminuisce drasticamente e questo fa sì che si mobilitino gli acidi grassi dal tessuto adiposo e si convertano in β -idrossibutirrato e acetoacetato, un substrato energetico alternativo, con profondi cambiamenti nel profilo metabolico⁽⁷⁸⁾.

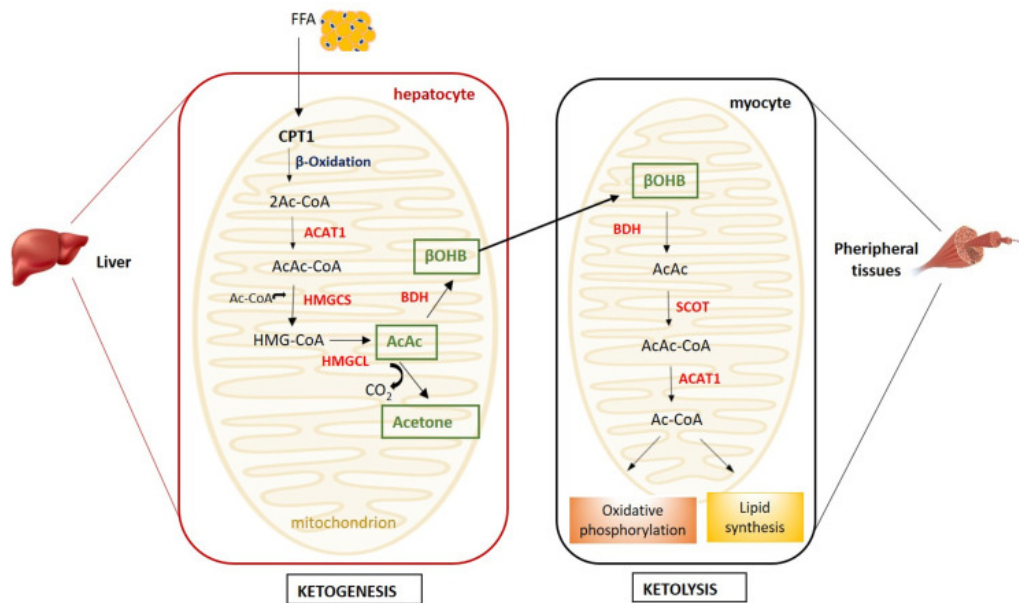


Figura 17: *metabolismo dei corpi chetonici.*

(Spigoni V. et al.)

La maggior parte delle evidenze riportano che oltre alla perdita di peso, si ha una significativa riduzione dei trigliceridi e un aumento delle HDL-C correlata all'adesione ad una dieta di questo tipo⁽⁷⁹⁾. Questi effetti sono favorevoli, difatti rappresentano le condizioni per un minor rischio cardiovascolare. Inoltre, la riduzione dei carboidrati assunti, apporta benefici anche sul versante dell'insulino-resistenza; al contempo l'azione dei corpi chetonici esercita effetti anti-infiammatori⁽⁷⁸⁾. La logica alla base di questi effetti è un meccanismo a catena che scaturisce dalla minore quantità di carboidrati in circolo, quindi si ha minor stimolo insulinico, minore lipogenesi e minore produzione epatica di VLDL ricche di trigliceridi.

Oltre ai principali effetti su trigliceridi e HDL, alcuni studi dimostrano che la dieta chetogenica può indurre anche un miglioramento nella funzione endoteliale e fornire al miocardio un substrato da cui trarre energia sufficiente quando si trova in condizioni di stress metabolico⁽⁷⁹⁾.

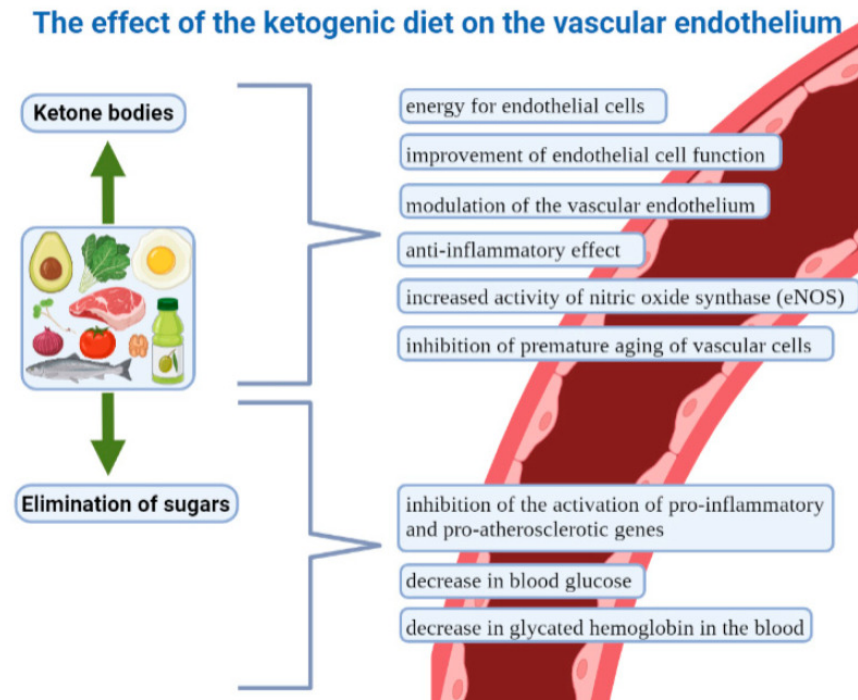


Figura 18: influenza della dieta chetogenica sull'endotelio.

(Dyńska D. et al)

Dunque, alla luce di tutto ciò, questi aspetti hanno contribuito a rafforzare la convinzione alla base di questa dieta, cioè che in determinati casi clinici la restrizione dei carboidrati possa avere un buon out-come sulla salute cardiovascolare.

Tuttavia, il paradosso insorge quando invece che focalizzarsi su TG e HDL, si ripone attenzione sul comportamento di LDL e lipoproteine contenenti ApoB. Negli ultimi anni, è stato delineato un fenotipo di soggetto che rappresenta a pieno il concetto di 'paradosso', si tratta dei Lean Mass Hyper-Responders (LMHR). Si tratta generalmente di individui normopeso e senza particolari rischi metabolici il cui organismo,

in risposta alla restrizione di carboidrati, sviluppa valori elevati di LDL-C, anche superiori a 200 mg/dL, ma allo stesso tempo mantiene i valori di trigliceridi nei range normali e valori di HDL elevati⁽⁸⁰⁾.

Le cause specifiche ancora non sono chiare, ma sono state fatte delle ipotesi e come riportato da Javier DAR et al. nel suo studio *'the ketogenic diet trial study design'*⁽⁸¹⁾, una di queste è che la diminuzione nell'assunzione dei carboidrati possa aumentare il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo, per via dell'esaurimento delle riserve di glicogeno, che vengono utilizzati per la produzione di VLDL. Nel caso di una persona magra, che ha elevata richiesta di energia e poco grasso da cui trarla il corpo tende ad utilizzare i grassi come fonte primaria. A questo punto si avrà un'esportazione maggiore di VLDL dal fegato che dopo aver rilasciato i trigliceridi ai tessuti mediante la lipoproteina lipasi si trasformano gradualmente in LDL determinandone un aumento dei livelli plasmatici⁽⁸¹⁾. Naturalmente, questa è una possibilità, ma è importante ricordare che ogni individuo è a sé, a tal proposito esistono vari report che fanno riferimento alla variabilità individuale.

Proprio per via della variabilità individuale è anche importante porre attenzione sulla qualità delle LDL, difatti alcuni studi hanno riportato la probabilità di soggetti in cui l'aumento di LDL-C indotto dalla dieta chetogenica sia caratterizzato da particelle più grandi e meno dense che sono meno aterogene rispetto alle LDL più piccole e dense. Ovviamente, questo ragionamento perde valore quando l'aumento di LDL supera valori per i quali il rischio aterosclerotico sussiste lo stesso ed è alto⁽⁸²⁾.

La dieta chetogenica può essere quindi uno strumento efficace per migliorare il profilo lipidico, in particolare nei soggetti con ipertrigliceridemia conclamata e alterazioni metaboliche. Il suo paradosso però ci fa capire che ogni individuo presenta una sua variabilità insita che porterà il suo organismo a reagire in modo diverso alla stimolazione, per

cui si potrà avere il miglioramento di determinati parametri e il peggioramento di altri.

Per questo motivo, la dieta chetogenica necessita di essere impostata in modo personalizzato e accompagnata da controlli periodici dei valori del profilo lipidico così da poter intervenire prima che si instaurino valori troppo alti di parametri correlati a fattori di rischio.

Se durante i controlli si osserva l'aumento di LDL o di ApoB, il primo intervento da fare è quello di modificare la qualità dei grassi assunti, difatti è consigliato in questi casi spostare la quota lipidica verso fonti più 'pulite' come olio EVO, frutta secca, semi o pesce) e ridurre l'assunzione dei grassi saturi⁽⁷⁸⁾. Un altro tipo di intervento risulta essere, invece, una reintroduzione graduale dei carboidrati proprio per via del meccanismo che si instaura quando la restrizione è eccessiva.

La dieta chetogenica avendo questo carattere ambivalente, non sempre è adatta a tutti, per questo si necessita un'attenta anamnesi, valutazione dei rischi e dei benefici e un continuo follow up durante il percorso.

3.4 Caso clinico osservato in farmacia: miglioramento del profilo lipidico con il percorso chetogenico

Durante l'attività di tirocinio svolta in Farmacia, attraverso il servizio di analisi rapide del sangue è stato possibile osservare il cambiamento nei parametri del profilo lipidico di pazienti che hanno deciso di intraprendere il percorso alimentare chetogenico su consiglio del medico o per scelta personale, sia per migliorare l'aspetto esteriore sia per ridurre fattori di rischio che a lungo andare avrebbero compromesso la loro salute o che già l'avevano compromessa.

Proprio in questo contesto, è stato possibile capire al meglio il concetto di variabilità individuale, difatti, ogni paziente che ha aderito al percorso chetogenico in farmacia presentava un assetto lipidico differente; ha aderito chi soffriva di ipertrigliceridemia, di ipercolesterolemia, chi di iperglicemia e chi addirittura era diabetico e possedeva l'infusore fisso per la somministrazione periodica dell'insulina.

Un caso particolarmente significativo riguarda un paziente adulto, sovrappeso che prima di iniziare la dieta presentava un quadro tipico dislipidemico con i seguenti valori:

Risultati Test			
Test	Risultato	Valori di riferimento	Wiki
LDL 2020-02-12 11:04	* 188 mg/dl	<100 mg/dl	Un eccesso di LDL porta ad un accumulo di colesterolo a ridosso delle arterie contribuendo alla formazione della placca aterosclerotica e aumentando così il rischio di malattie cardiovascolari quali, per esempio, ipertensione, infarto del miocardio e aterosclerosi. Il controllo di questo parametro può ridurre l'insorgenza di malattie associate.
CHOL 2020-02-12 11:04	* 269 mg/dl	<190 mg/dl	Il colesterolo svolge importanti funzioni biologiche nell'organismo. È il costituente delle membrane cellulari, precursore della vitamina D, degli acidi biliari, degli ormoni steroidei e di molto altro. Alte concentrazioni di colesterolo possono portare ad ipercolesterolemia, che si correla ad un aumento del fattore di rischio cardiovascolare.
HDL 2020-02-12 11:04	42 mg/dl	>40 mg/dl	Le HDL riportano il colesterolo dal sistema circolatorio al fegato, dove viene metabolizzato, mantenendo così i livelli di colesterolemia bassi. Le HDL svolgono un'azione protettiva: rimuovono i depositi aterosclerotici dati dall'accumulo di colesterolo nelle arterie. Bassi livelli, se associati ad alti valori di colesterolo totale possono portare a ipercolesterolemia, che si correla ad un aumento del fattore di rischio cardiovascolare.

Figura 19: profilo lipidico paziente adulto pre-percorso di dieta chetogenica.

Tale assetto lipidico è un chiaro esempio di un soggetto con un rischio cardiovascolare elevato, pari al 16%, percentuale che esprime la probabilità di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare entro 10 anni. Difatti, come è possibile notare i valori di LDL superano i valori

ottimali, ma anche i valori di colesterolo risultano oltre i range. Tutto ciò, da ciò che ha riportato il paziente era frutto di una scorretta alimentazione basata fondamentalmente su abbondanti quantità di carboidrati raffinati e grassi saturi. Per questo motivo era stata sua scelta provare a rientrare nei valori fisiologici corretti attraverso una nuova alimentazione, piuttosto che iniziare ad assumere la statina che gli era stata prescritta dal medico.

Le stesse analisi sono state poi ripetute esattamente tre mesi dopo aver intrapreso il percorso di dieta. In questi tre mesi vi è stata una prima fase di dieci giorni nella quale sono stati eliminati i carboidrati per innescare la chetogenesi e una seconda fase più varia nella quale vi è stata una moderata reintegrazione dei carboidrati e a tutto questo è stata associata dell'attività fisica. Il medesimo paziente ha presentato un netto miglioramento dei parametri lipidici, presentando un quadro di questo tipo:

Risultati Test			
Test	Risultato	Valori di riferimento	Wiki
LDL 2020-05-13 09:58	* 118 mg/dl	<100 mg/dl	Un eccesso di LDL porta ad un accumulo di colesterolo a ridosso delle arterie contribuendo alla formazione della placca aterosclerotica e aumentando così il rischio di malattie cardiovascolari quali, per esempio, ipertensione, infarto del miocardio e aterosclerosi. Il controllo di questo parametro può ridurre l'insorgenza di malattie associate.
CHOL 2020-05-13 09:58	* 229 mg/dl	<190 mg/dl	Il colesterolo svolge importanti funzioni biologiche nell'organismo. È il costituente delle membrane cellulari, precursore della vitamina D, degli acidi biliari, degli ormoni steroidei e di molto altro. Alte concentrazioni di colesterolo possono portare ad ipercolesterolemia, che si correla ad un aumento del fattore di rischio cardiovascolare.
HDL 2020-05-13 09:58	41 mg/dl	>40 mg/dl	Le HDL riportano il colesterolo dal sistema circolatorio al fegato, dove viene metabolizzato, mantenendo così i livelli di colesterolemia bassi. Le HDL svolgono un'azione protettiva: rimuovono i depositi aterosclerotici dati dall'accumulo di colesterolo nelle arterie. Bassi livelli, se associati ad alti valori di colesterolo totale possono portare a ipercolesterolemia, che si correla ad un aumento del fattore di rischio cardiovascolare.

Figura 20: profilo lipidico paziente adulto tre mesi post dieta chetogenica.

Il confronto tra i due momenti evidenzia una riduzione significativa delle LDL (da 188 a 118 mg/dl) e del colesterolo totale (da 269 a 229 mg/dl), mentre il valore delle HDL è rimasto pressoché nella norma. Questo miglioramento suggerisce una riduzione del rischio aterogeno e del rischio cardiovascolare, che nel caso di questo paziente è poi migliorato ulteriormente dopo un anno dall'inizio della dieta con valori ritornati nella norma.

Dal punto di vista fisiologico, queste modifiche nei parametri lipidici si basano sui meccanismi tipici della dieta chetogenica: la netta riduzione dei carboidrati determina una riduzione dell'insulinemia e della lipogenesi epatica, con conseguente riduzione della produzione di VLDL e dei trigliceridi. Il profilo lipidico poi continua a migliorare anche grazie all'impatto conferito dalla perdita di peso.

Ovviamente, è necessario sottolineare che la risposta alla dieta chetogenica non è uniforme, e come trattato nei paragrafi precedenti, in alcuni casi potrebbe verificarsi un aumento di LDL. Dall'altro lato, la dieta chetogenica, se adeguatamente personalizzata e monitorata, può vantare di essere, in altri fenotipi di pazienti, uno strumento efficace per il miglioramento delle dislipidemie e delle sindromi metaboliche.

4. Discussione e conclusioni

Il percorso sviluppato in questo elaborato ha sottolineato la complessità clinica delle dislipidemie. L'analisi dell'eziologia e della fisiopatologia ha chiarito il ruolo e la funzione delle lipoproteine aterogene, in particolare di LDL, delle particelle contenenti ApoB, dei trigliceridi e di HDL in modo tale da comprendere la loro importanza nello sviluppo del rischio cardiovascolare.

Dal punto di vista terapeutico, è stato visto che la strategia di prima linea prevede l'utilizzo delle statine grazie alla loro elevata efficacia nel ridurre LDL-C e di conseguenza il rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari. Tuttavia, come emerso durante la trattazione alcuni pazienti non tollerano le statine o non raggiungono i risultati sperati con queste ultime, con conseguente scarsa adesione alla terapia. Questo ha portato all'introduzione di nuove strategie terapeutiche, come l'utilizzo di ezetimibe, dell'acido bempedoico, degli inibitori di PCSK9 o ancora delle terapie a RNA interferente.

L'utilizzo in terapia di queste nuove molecole ha sicuramente consentito di fornire al paziente un approccio terapeutico più personalizzato, sulla base del proprio profilo lipidico.

Accanto alla terapia farmacologica, è stata analizzata l'importanza della nutrizione come mezzo per prevenire l'insorgenza di rischio cardiovascolare e malattie metaboliche, ma anche come mezzo a supporto di una già stabilita terapia farmacologica. I modelli dietetici, difatti hanno evidenziato effetti positivi sul profilo lipidico e sulla generalizzata infiammazione sistemica. Tra i modelli dietetici, oltre a quello mediterraneo e quello plant-based, si è posta l'attenzione sul modello di dieta chetogenica che ha mostrato avere un impatto significativo sulla

riduzione dei trigliceridi e sul rapporto trigliceridi/HDL, soprattutto in soggetti con insulino-resistenza.

La dieta chetogenica però vanta di un paradosso nel quale si riscontra in particolari categorie di pazienti un aumento di LDL, per cui è necessaria un'attenta valutazione individuale e un attento monitoraggio.

L'analisi del caso clinico osservato in Farmacia ha permesso di comprendere al meglio ciò che è stato riportato in teoria. I dati raccolti mostrano come l'adozione di un regime di tipo chetogenico possa determinare, in determinate categorie di soggetti, un miglioramento dei parametri lipidici. L'esperienza in Farmacia conferma anche quanto il ruolo del farmacista sia fondamentale nella prevenzione cardiovascolare, attraverso un affiancamento al paziente, un attento monitoraggio e una buona educazione sanitaria.

Un ulteriore ruolo che è stato analizzato è quello dei nutraceutici e degli integratori che negli ultimi anni hanno stimolato fortemente l'interesse delle persone. Sebbene siano utilizzati principalmente come supporto nei pazienti a basso rischio, non deve venire meno la qualità e la sicurezza a lungo termine del prodotto.

Nel complesso, è possibile dire che la gestione delle dislipidemie appare orientata verso un modello terapeutico integrato in cui farmaci innovativi, strategie preventive e interventi dietetici vanno a costituire una terapia personalizzata.

L'obiettivo futuro rimane quello di intervenire in maniera completa e integrata sul rischio cardiovascolare, cercando di non abbassare solamente i parametri lipidici numerici, ma aumentare la qualità del profilo metabolico adattando il più possibile la terapia al paziente.

Bibliografia e sitografia

1. Huang JXF, Yousaf A, Moon J, Ahmed R, Uppal K, Pemminati S. Recent Advances in the Management of Dyslipidemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2025 Mar 23;17(3):e81034. doi: 10.7759/cureus.81
2. Berberich e Hegele, (2022). Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*;43(4):611-653.
3. Arvanitis M, Lowenstein CJ. (2023). Dyslipidemia. *Ann Intern Med*.;176(6):ITC81-ITC96.
4. Pappan N, et al. (2025). Dyslipidemia. *StatPearls* [Internet].
5. Defesche JC, et al. (2017) Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*.;3:17093.
6. “Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia” Abifadel M, et al. *J Intern Med*. 2023. PMID: 36196022.
7. Lacount S, Tannock LR. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. [Internet].
8. Enani, S.; et al. (2020). The Association between Dyslipidemia, Dietary Habits and Other Lifestyle Indicators among Non-Diabetic Attendees of Primary Health Care Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Nutrients*, 12, 2441.
9. Jiang S, et al. (2020). Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods*.;10(8):1854.
10. Kalra, S.; Raizada, N. (2024). Dyslipidemia in Diabetes. *Indian Heart J.*, 76, S80–S82.
11. Berisha, H.; et al. (2025). Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients*, 17, 776.
12. Feingold KR, Grunfeld C. (2012). Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *J Lipid Res*.;53(12):2487-9.
13. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*.;25(3):200-6.
14. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 1995 Feb;36(2):211-28. PMID: 7751809.
15. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. (2011).

16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries.
17. Liu T et al. (2022). Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia.
18. Burlutskaya AV et al. (2021). Dyslipidemia in pediatrician's practice. 817-834.
19. Real JT, Ascaso JF. Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias. *Clin Investig Arterioscler*. 2021.
20. Daley SF et al. (2024). Familial Hypertriglyceridemia.
21. Mosca S et al. (2022). Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. 4782344.
22. Elkins C. et al. (2019). Clinical practice recommendations for pediatric dyslipidemia. 494–504.
23. Guerrero-Fdez J. et al (2018). Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6a edición.
24. Gudbjartsson D. F. (2019). Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. 2982–2994.
25. Elkins C. et al. (2019). Clinical practice recommendations for pediatric dyslipidemia. 494–504.
26. Ferraro RA, et al. (2022). Contemporary Management of Dyslipidemia. *Drugs*;82(5):559-576.
27. Franczyk, B.; et al. (2023). J. The Impact of Aerobic Exercise on HDL Quantity and Quality: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 4653.
28. Razo-Olvera, F.M.D.; et al. (2021). Primary Barriers of Adherence to a Structured Nutritional Intervention in Patients with Dyslipidemia. *Nutrients*, 13, 1744.
29. Vieira-Lara MA, Bakker BM. (2024). The paradox of fatty-acid β -oxidation in muscle insulin resistance: Metabolic control and muscle heterogeneity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*;1870(5):167172.
30. Kanikowska, D.; et al. (2021). Moderate Caloric Restriction Partially Improved Oxidative Stress Markers in Obese Humans. *Antioxidant*, 10, 1018..

31. Sousa IR, et al. (2024). Relationship Between Smoking and Lipid Profile in Four Primary Health Care Units: A Research Study. *Cureus*;16(9):e69172.
32. Averna, M.; et al. (2021). Practical Guidance for Combination Lipid-Modifying Therapy in High- and Very-High-Risk Patients: A Statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*, 325, 99–109.
33. Berisha, H.; et al. (2025). Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients*, 17, 776.
34. Merćep I, et al. (2022). New Therapeutic Approaches in Treatment of Dyslipidaemia-A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*;15(7):839.
35. Cannon C.P., et al. (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med*;372:2387–2397.
36. Chaudhary R., et al. (2017). PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J. Cardiol.*;9:76–91.
37. Su L.,et al. (2021). Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *J. Lipids*.9883352.
38. Murphy C, Deplazes E, Cranfield CG, Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 19;21(22):8745. doi: 10.3390/ijms21228745. PMID: 33228116; PMCID: PMC7699354.
39. Hoyos, P.; et al. (2019). Biocatalyzed Synthesis of Statins: A Sustainable Strategy for the Preparation of Valuable Drugs. *Catalysts*, 9, 260.
40. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1160-4. doi: 10.1126/science.1059344. PMID: 11349148.
41. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001 Oct-Dec;5(4):378-87. doi: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x. PMID: 12067471; PMCID: PMC6740083.
42. Samizo S, Kaneko H. Predictive Modeling of HMG-CoA Reductase Inhibitory Activity and Design of New HMG-CoA Reductase Inhibitors. *ACS Omega*. American Chemical Society; 2023; 8(30):27247–55.
43. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Nov;32(6):631-639. doi: 10.6515/acs20160611a. PMID: 27899849; PMCID: PMC5126440.

44. Pirillo A, Catapano AL. (2022). New insights into the role of bempedoic acid and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*;29(2):161-166.
45. Mach F, et al. (2020). ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.*1;41(1):111-188.
46. Pinkosky SL, et al. (2016). Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.*;7:13457.
47. Masana Marín L, Plana Gil N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 May;33 Suppl 1:53-57. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.012. PMID: 33966814.
48. Pinkosky SL, et al. (2013). AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res.*;54(1):134-51.
49. Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe - better together. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Apr;27(6):590-592. doi: 10.1177/2047487319864672. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31311303; PMCID: PMC7203625.
50. Moutzouri, E. et al. 2010. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: Role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc. Health Risk Manag.* 6, 525–539.
51. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U. Update on the use of fibrates: focus on bezafibrate. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(1):131-41. doi: 10.2147/vhrm.2008.04.01.131. PMID: 18629356; PMCID: PMC2464751.
52. Ling, H. et al. 2013. A Review of Currently Available Fenofibrate and Fenofibric Acid Formulations. *Cardiol. Res.* 4, 47–55.
53. Saku K, Gartside PS, Hynd BA, Kashyap ML. Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J Clin Invest.* 1985 May;75(5):1702-12. doi: 10.1172/JCI111879. PMID: 3923042; PMCID: PMC425514.
54. Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006 Jan;8(1):35-41; quiz 42-3. doi: 10.1111/j.1524-6175.2005.05278.x. PMID: 16407687; PMCID: PMC8112375.
55. Roth EM, Davidson MH. PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety. *Rev Cardiovasc Med.* 2018;19(S1):S31-S46. doi: 10.3909/ricm19S1S0002. PMID: 30207556.

56. Ahn CH et al. 2015. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J.* 39(2):87–94.
57. Nair T. 2024. Role of PCSK9 inhibitors in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J.* 76(Suppl 1):S44–S50. doi:10.1016/j.ihj.2023.12.011.
58. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb.* 2017 Sep 1;24(9):895-907. doi: 10.5551/jat.RV17012. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804094; PMCID: PMC5587514.
59. Ebenezer O, Comoglio P, Wong GK, Tuszynski JA. Development of Novel siRNA Therapeutics: A Review with a Focus on Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 16;24(4):4019. doi: 10.3390/ijms24044019. PMID: 36835426; PMCID: PMC9966809.
60. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28306389.
61. Ewang-Emukowhate, M et al. 2013. Lipid-lowering agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 18, 401–411.
62. Fujisue, K. Et al. 2017. Current status of lipid management in acute coronary syndrome. *J. Cardiol.* 70, 101–106.
63. Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *J Manag Care Pharm.* 2008 Oct;14(8 Suppl):S3-28; quiz S30-1. doi: 10.18553/jmcp.2008.14.S8-A.1. PMID: 19891279; PMCID: PMC10438150.
64. Ogura, M. 2017. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. *J. Cardiol.* 71, 1–7.
65. Dayi T, Ozgoren M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E56-E64. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2747. PMID: 36479500; PMCID: PMC9710414.
66. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020 Sep 29;12(10):2983. doi: 10.3390/nu12102983. PMID: 33003472; PMCID: PMC7600579.

67. Thomas MS, Calle M, Fernandez ML. Healthy plant-based diets improve dyslipidemias, insulin resistance, and inflammation in metabolic syndrome. A narrative review. *Adv Nutr.* 2023 Jan;14(1):44-54. doi: 10.1016/j.advnut.2022.10.002. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36811593; PMCID: PMC10103000.
68. Chiu YF, Hsu CC, Chiu TH, Lee CY, Liu TT, Tsao CK, Chuang SC, Hsiung CA. Cross-sectional and longitudinal comparisons of metabolic profiles between vegetarian and non-vegetarian subjects: a matched cohort study. *Br J Nutr.* 2015 Oct 28;114(8):1313-20. doi: 10.1017/S0007114515002937. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26355190.
69. Alnami A, Bima A, Alamoudi A, Eldakhakhny B, Sakr H, Elsamanoudy A. Modulation of Dyslipidemia Markers Apo B/Apo A and Triglycerides/HDL-Cholesterol Ratios by Low-Carbohydrate High-Fat Diet in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2022 May 1;14(9):1903. doi: 10.3390/nu14091903. PMID: 35565871; PMCID: PMC9102123.
70. Rosa Cde O, Dos Santos CA, Leite JI, Caldas AP, Bressan J. Impact of nutrients and food components on dyslipidemias: what is the evidence? *Adv Nutr.* 2015 Nov 13;6(6):703-11. doi: 10.3945/an.115.009480. PMID: 26567195; PMCID: PMC4642424.
71. Pavlović N, Todorović P, Maglica M, Kumrić M, Božić J. Nutrient-Induced Remodeling of the Adipose-Cardiac Axis: Metabolic Flexibility, Adipokine Signaling, and Therapeutic Implications for Cardiometabolic Disease. *Nutrients.* 2025 Dec 17;17(24):3945. doi: 10.3390/nu17243945. PMID: 41470890; PMCID: PMC12735522.
72. Colletti A, Fratter A, Pellizzato M, Cravotto G. Nutraceutical Approaches to Dyslipidaemia: The Main Formulative Issues Preventing Efficacy. *Nutrients.* 2022 Nov 11;14(22):4769. doi: 10.3390/nu14224769. PMID: 36432457; PMCID: PMC9696395.
73. Sanidas E, Grassos C. The role of nutraceuticals in the treatment of primary dyslipidemia. *Hellenic J Cardiol.* 2020 Jan-Feb;61(1):60-62. doi: 10.1016/j.hjc.2018.07.009. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30092273.
74. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Toth PP. Red Yeast Rice for the Improvement of Lipid Profiles in Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023 May 12;15(10):2288. doi: 10.3390/nu15102288. PMID: 37242171; PMCID: PMC10221652.
75. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, Toth PP, Rizzo M. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep.* 2021

Aug 4;23(10):57. doi: 10.1007/s11883-021-00955-y. PMID: 34345932; PMCID: PMC8332568.

76. Houston M. The role of nutraceutical supplements in the treatment of dyslipidemia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Feb;14(2):121-132. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00576.x. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22277145; PMCID: PMC9645405.
77. Banderali G, Capra ME, Viggiano C, Biasucci G, Pederiva C. Nutraceuticals in Paediatric Patients with Dyslipidaemia. *Nutrients*. 2022 Jan 27;14(3):569. doi: 10.3390/nu14030569. PMID: 35276928; PMCID: PMC8840379.
78. Spigoni V, Cinquegrani G, Iannozzi NT, Frigeri G, Maggiolo G, Maggi M, Parello V, Dei Cas A. Activation of G protein-coupled receptors by ketone bodies: Clinical implication of the ketogenic diet in metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 20;13:972890. doi: 10.3389/fendo.2022.972890. PMID: 36339405; PMCID: PMC9631778.
79. Dyńka D, Kowalcze K, Charuta A, Paziewska A. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2023 Jul 28;15(15):3368. doi: 10.3390/nu15153368. PMID: 37571305; PMCID: PMC10421332.
80. Norwitz NG, Soto-Mota A, Feldman D, Parpos S, Budoff M. Case Report: Hypercholesterolemia “Lean Mass Hyper-Responder” Phenotype Presents in the Context of a Low Saturated Fat Carbohydrate-Restricted Diet. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 14;13:830325. doi: 10.3389/fendo.2022.830325. PMID: 35498420; PMCID: PMC9048595.
81. Javier DAR, Manubolu VS, Norwitz NG, Kinninger A, Aldana-Bitar J, Ghanem A, Ahmad K, Vicuna WD, Hamidi H, Bagheri M, Elsayed T, Villanueva B, Ichikawa K, Flores F, Hamal S, Feldman D, Budoff MJ. The impact of carbohydrate restriction-induced elevations in low-density lipoprotein cholesterol on progression of coronary atherosclerosis: the ketogenic diet trial study design. *Coron Artery Dis*. 2024 Nov 1;35(7):577-583. doi: 10.1097/MCA.0000000000001395. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38861193; PMCID: PMC11426984.
82. Janić M, Lunder M, Janež A, Šabović M, Maggio V, Rizzo M. Rosuvastatin Improved LDL Subfractions Profile in a Patient with Type 1 Diabetes Following a Ketogenic Diet: A Case Report. *Curr Vasc Pharmacol*. 2025 Jul 2. doi: 10.2174/0115701611370578250621183337. Epub ahead of print. PMID: 40611410.