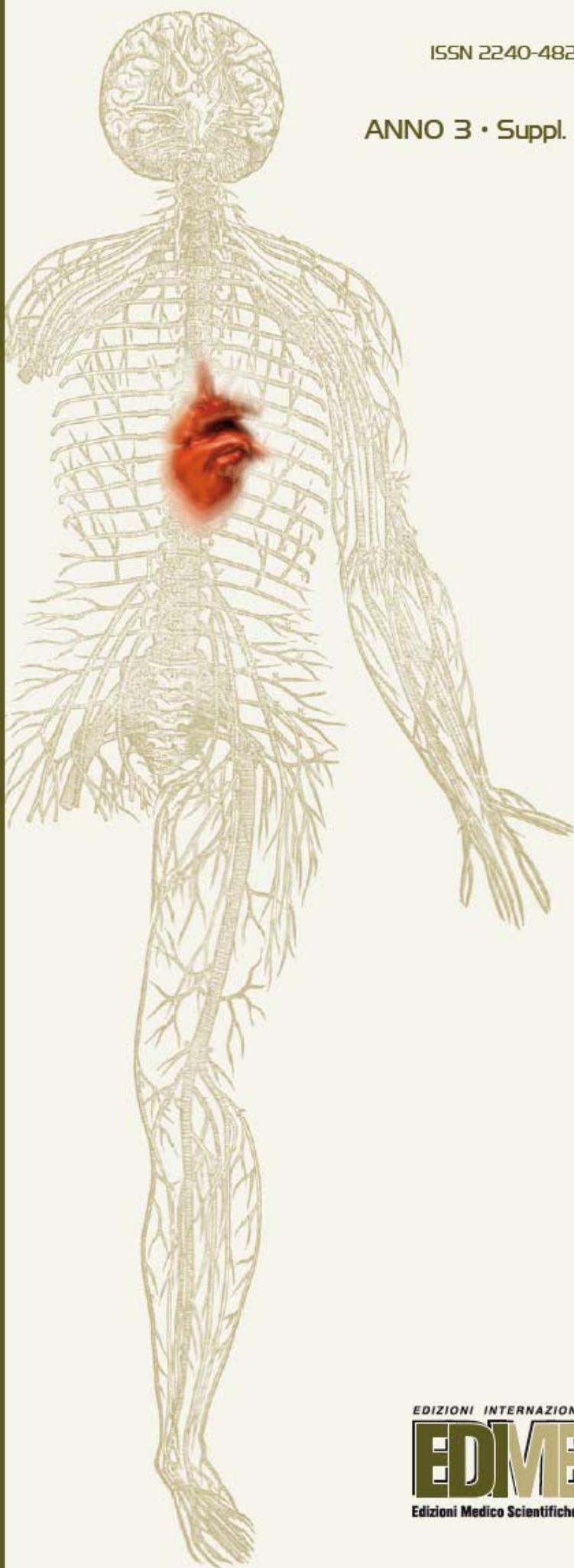


# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 3 • Suppl. I



EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDMES**

Edizioni Medico Scientifiche • Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana  
per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA)

**Direttori emeriti**

A. Ventura  
G. Crepaldi  
E. Mannarino  
G.F. Salvioi

**Direttore responsabile**

A. Mezzetti (Chieti)

**Redattori capo**

S. Calandra (Modena)  
R. Fellin (Ferrara)

**Comitato di Redazione**

P. Abete (Napoli)  
M. Averna (Palermo)  
F. Bernini (Parma)  
L. Cattin (Trieste)  
C. Cortese (Roma)  
M. Di Bari (Firenze)  
S. Panico (Napoli)  
A. Poli (Milano)  
G. Schillaci (Perugia)  
F. Sofi (Firenze)  
G. Zuliani (Ferrara)

**Segreteria editoriale**

Roberto Zecca, Simonetta Casati  
Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano  
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

*In copertina: De Humani Corporis Fabrica  
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)*

Anno 3 • Suppl. 1 • 2012

# SOMMARIO

**Introduzione..... 5**

**Gli aspetti diagnostici delle dislipidemie..... 7**

**Considerazioni sugli altri fattori di rischio  
cardiovascolare..... 17**

1. Iperglicemia e diabete mellito ..... 17  
2. Obesità e sindrome metabolica..... 18  
3. Ipertensione arteriosa..... 19

**Gli aspetti terapeutici delle dislipidemie..... 21**

1. La dietoterapia e l'attività fisica..... 21  
2. La terapia farmacologica delle dislipidemie..... 22

**Il problema della aderenza alla terapia..... 33**

**Bibliografia ..... 37**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - PAVIA

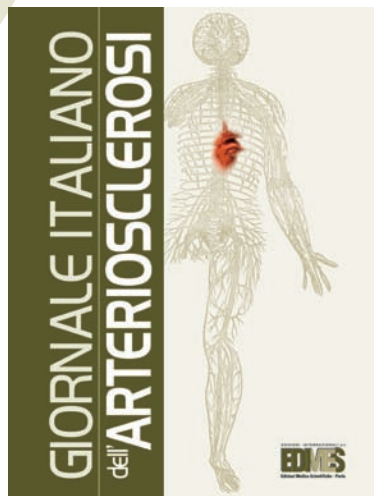
Via Riviera, 39 • 27100 Pavia  
Tel. 0382 526253 r.a. • Fax 0382 423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

**Consiglio Direttivo SISA**

A. Mezzetti - *Presidente*  
R. Abbate  
F. Bernini  
A. Corsini  
A. Iannuzzi  
E. Manzato  
S. Muntoni  
M. Pirro  
A. Saitta  
R. Fellin - *Past President*  
M. Arca - *Segretario*

**Presidenti Sezioni Regionali SISA**

R. Amoroso (Calabria)  
F. Angelico (Lazio)  
U. Armani (Liguria)  
M. Averna (Sicilia)  
M. Bucci (Abruzzo)  
A.L. Catapano (Lombardia)  
S. Del Prato (Toscana)  
M. Mantega (Sardegna)  
S. Martini (Triveneto)  
P. Rubba (Campania)  
M. Trovati (Piemonte)  
G. Vaudo (Umbria)  
G.B. Vigna (Emilia Romagna)



## Norme editoriali

### Publicità/Abbonamenti

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382 526253 r.a. - Fax 0382 423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

### Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 45,00, per l'estero € 55,00. I versamenti possono essere eseguiti con assegno bancario o vaglia postale presso la Divisione Periodici dell'Editore.

### Periodicità

Quadrimestrale

### Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

### TIPOLOGIE DI ARTICOLI

#### a) Rassegne

Si tratta di articoli sollecitati ad esperti invitati

dal Comitato di redazione. La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

#### b) Opinioni di esperti

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, e riguardanti commenti ed opinioni su temi di particolare attualità.

#### c) Lavori originali

La rivista è disposta ad accogliere un numero limitato di lavori originali, particolarmente nell'ambito della ricerca sanitaria, che saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

#### d) Casi Clinici

Si tratta della presentazione di un caso clinico emblematico, preparato su richiesta da esperti, che ha lo scopo di rafforzare gli standard di comportamento clinico (diagnostici e terapeutici) basati sulle evidenze.

#### e) Il Forum dei Lettori

In questo spazio verranno discussi quesiti clinici e casi reali selezionati tra quelli proposti dai lettori e raccolti con modalità varie (sito web della SISA, e-mail del Giornale, ecc.).

### STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

#### a) Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

Il Sommario non dovrà superare le 250 parole. Parole chiave. Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

**Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli. Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

**Glossario:** È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato. Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

**Elenco degli argomenti trattati:** A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

**Bibliografia:** Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di compar-

sa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino ad un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al. (vedasi esempio a seguire).

**Questionario di auto-apprendimento:** Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

#### b) Opinioni di esperti

Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10, e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

#### c) Lavori originali

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

**Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.

**Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

**Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere:

- a) Introduzione
- b) Materiali e metodi
- c) Risultati
- d) Discussione
- e) Tavole
- f) Figure
- g) Bibliografia.

**Bibliografia:** Citazione di articoli su riviste:

*Es. 1:* Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004.

*Es. 2:* Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

#### Citazioni di capitoli di libri

Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial analphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

### NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

# IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI: LE INDICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Documento di consenso delle società  
scientifiche della Regione Lazio

## COMITATO DI REDAZIONE

**Marcello Arca<sup>1</sup>, Francesco Angelico<sup>1</sup>, Fabrizio Ceci<sup>1</sup>, Marianna Maranghi<sup>1</sup>,  
Susanna Morano<sup>1</sup>, Roberto Volpe<sup>1</sup>, Furio Colivicchi<sup>2</sup>, Franco Tuccinardi<sup>3</sup>,  
Orazio Bonaccorso<sup>4</sup>, Fabrizio Tiratterra<sup>5</sup>, Giuseppe Patti<sup>6</sup>, Raffaella Buzzetti<sup>7</sup>,  
Maria Del Ben<sup>8</sup>, Claudio Letizia<sup>8</sup>, Giulio Nati<sup>9</sup>, Carla Lubrano<sup>10</sup>, Piero Borgia<sup>11</sup>**

## HANNO COLLABORATO IN QUALITÀ DI ESPERTI:

**Giampiero Ferraguti<sup>1</sup>, Carla Favocchia<sup>1</sup>, Giovanni Pigna<sup>1</sup>, Massimo Uguccioni<sup>2</sup>,  
Francesco Chiaromonte<sup>3</sup>, Renato Giordano<sup>3</sup>, Ruggero Pastorelli<sup>5</sup>,  
Dario Manfellotto<sup>5</sup>, Aldo Fierro<sup>5</sup>, David Terracina<sup>5</sup>, Elisabetta Ricottini<sup>6</sup>,  
Camillo Autore<sup>6</sup>, Francesco Barillà<sup>6</sup>, Davide Lauro<sup>7</sup>, Andrea Giaccari<sup>7</sup>,  
Luigi Petramala<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>SISA, Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi, Sezione Lazio;

<sup>2</sup>ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Sezione Lazio;

<sup>3</sup>AMD, Associazione Medici Diabetologi, Lazio;

<sup>4</sup>ARCA, Associazione Regionale Cardiologi Ambulatoriali, Sezione Lazio;

<sup>5</sup>FADOI, Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti, Sezione Lazio;

<sup>6</sup>SIC, Società Italiana di Cardiologia, Sezione Lazio;

<sup>7</sup>SID, Società Italiana di Diabetologia, Sezione Lazio;

<sup>8</sup>SIMI, Società Italiana di Medicina Interna, Sezione Lazio-Molise;

<sup>9</sup>SIMG, Società Italiana Medici di Medicina Generale; Sezione di Roma;

<sup>10</sup>SIO, Società Italiana dell'Obesità, Sezione Lazio;

<sup>11</sup>Laziosanità Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio



## Introduzione

Le dislipidemie rappresentano uno dei più importanti fattori causali della arteriosclerosi e delle sue complicanze d'organo, come l'infarto del miocardico, l'ictus e la vasculopatia periferica. Il loro appropriato trattamento rappresenta la base degli interventi di prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari su base ischemica.

In generale, per dislipidemia si intende una condizione clinica nella quale sono presenti alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche.

L'aumento dei lipidi può essere assoluto, e in tal modo configurare la presenza di una dislipidemia primitiva (genetica), o secondario ad altra patologia. Esso può anche essere relativo e configurare una condizione nella quale la concentrazione dei lipidi plasmatici è troppo elevata in rapporto al rischio cardiovascolare globale di uno specifico paziente.

La classificazione delle dislipidemie è andata modificandosi nel corso del tempo. La prima è dovuta a Donald Fredrickson che nel 1967 propose una classificazione fenotipica basata sull'aumento delle differenti lipoproteine del siero (1). Tale classificazione, adottata dall'OMS nel 1972, consentiva di identificare un fenotipo lipoproteico normale e sei fenotipi patologici sulla base dell'aspetto del siero e dell'aumento della colesterolemia totale (CT) e/o della trigliceridemia totale (TG) e sulla base del lipidogramma (2). Successivamente, nel 1977, dopo la pubblicazione

dei risultati del Thromso Heart Study, per la prima volta è stata posta l'attenzione al significato protettivo della colesterolemia HDL (HDL-C) (3).

Più avanti, a metà degli anni 80, Goldstein e Brown ricevevano il premio Nobel per la medicina per le importanti ricerche che hanno permesso di conoscere le tappe del metabolismo esogeno ed endogeno delle lipoproteine e individuare le più importanti forme di dislipidemie su base genetica (4, 5).

Infine, nel corso degli ultimi 20 anni, l'impiego delle statine nei grandi trials clinici di prevenzione primaria e secondaria ha dimostrato la grande importanza della riduzione della colesterolemia LDL (LDL-C) quale strategia principale per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (6-10). Su questa base, le linee guida dell'ATPIII, e poi quelle europee e nazionali hanno identificato dei valori ottimali di LDL-C per ogni livello di rischio cardiovascolare, definendo così un nuovo concetto di dislipidemia rappresentata dai valori di LDL-C superiori a quelli suggeriti per ciascun livello di rischio (11, 12).

Pertanto oggi, accanto al tradizionale concetto di dislipidemia come malattia primitiva o secondaria del metabolismo dei lipidi, si deve considerare un nuovo concetto di alterato profilo lipidico inteso come valori di LDL-C e/o di TG troppo elevati in relazione al rischio individuale. Due concetti di dislipidemia strettamente integrati tra di loro: il primo limitato a poche persone

con una malattia genetica o secondaria che comporta un alto rischio di complicanze cardiovascolari su base ischemica o di altre patologie (pancreatite); il secondo esteso a tutta la popolazione, con la definizione di livelli di concentrazione di lipidi plasmatici ideali per ogni classe di rischio. Nella letteratura scientifica sono disponibili numerose Linee Guida (13-16) che offrono indicazioni per la gestione del paziente affetto da dislipidemia. Accanto a questi documenti scientifici, numerose Autorità Sanitarie hanno formulato disposizioni (Note AIFA e Decreti Regionali "ad hoc") per regolare la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti (17). E se da un lato le Linee Guida delle Società Scientifiche sono state spesso vissute come costruzioni concettuali troppo complesse e articolate per essere facilmente trasferite nella pratica clinica quotidiana, le indicazioni delle Autorità Sanitarie sono state viste come limitative nella convinzione che, in molti casi, prescrivere farmaci non rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale significa semplicemente non ottenere al-

cun risultato clinico, poiché il trattamento non sarà iniziato o assunto con regolarità. Tutto ciò ha spesso creato contraddizioni, ambiguità e, in ultima analisi, molte difficoltà per il medico.

Dieci Società Scientifiche della Regione Lazio hanno convenuto di avviare un percorso di condivisione delle scelte diagnostiche e terapeutiche nella gestione delle dislipidemie, finalizzato a migliorare la qualità complessiva del trattamento di queste condizioni molto comuni nella popolazione e con un grande impatto sul rischio cardiovascolare. Tale percorso di condivisione è basato sulle evidenze scientifiche tenendo, comunque nel debito conto le risorse economiche disponibili.

Il risultato è rappresentato da questo Documento di Consenso che ha lo scopo di fornire, attraverso la risposta ad alcuni semplici quesiti clinici, le indicazioni operative fondamentali per aiutare il medico a scegliere un percorso diagnostico-terapeutico " clinicamente sostenibile" e che sia effettivamente aperto alla soluzione dei problemi dei pazienti.

## Gli aspetti diagnostici delle dislipidemie

L'inquadramento diagnostico delle dislipidemie comprende l'anamnesi personale con la valutazione delle abitudini alimentari e dello stile di vita, la storia familiare, l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio e strumentali complementari. Lo scopo finale è quello di definire quale parametro lipidico risulta alterato (il fenotipo lipoproteico), di identificare le principali forme secondarie, di valutare gli altri fattori di rischio non lipidici, di svelare la presenza di segni di danno vascolare asintomatico e di definire il rischio cardiovascolare globale

individuale. Le differenti fasi dell'iter diagnostico delle dislipidemie sono elencate nella *Tabella 1*.

### QUESITO CLINICO I

*Quando e a chi è necessario misurare i lipidi plasmatici?*

Nei soggetti senza segni di malattia vascolare, la misurazione del profilo lipidico plasmatico deve essere eseguita nelle seguenti condizioni:

**Tabella 1 - Algoritmo per l'inquadramento diagnostico delle dislipidemie.**

Algoritmo diagnostico
1. Definizione del fenotipo lipoproteico (in più occasioni) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colesterolemia totale, colesterolo LDL (formula di Friedewald), colesterolemia HDL, trigliceridemia (aspetto del siero e classificazione di Fredrickson).</li> </ul>
2. Identificazione delle principali forme secondarie, dosaggio apolipoproteina B, creatininemia, es urine, glicemia, curva da carico orale di glucosio, TSH, transaminasi, fosfatasi alcalina, $\gamma$ GT, bilirubinemia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indagine farmacologica.</li> <li>• Valutazione delle abitudini alimentari e dello stile di vita.</li> </ul>
3. Esecuzione di esame clinico mirato <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricerca di xantomi (tendinei, piani, eruttivi) o xantelasmi, di epatomegalia o di presenza di arteriosclerosi subclinica (IMT, ABI).</li> </ul>
4. Indagine familiare <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricerca di anamnesi positiva per eventi cardiovascolari precoci nei familiari di 1° grado e studio della dislipidemia nei familiari affetti (costruzione di alberi).</li> </ul>
5. Valutazione dei fattori di rischio non lipidici <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età, sesso, ipertensione, fumo, diabete, obesità addominale, familiarità per malattia vascolare.</li> </ul>
6. Stratificazione del rischio cardiovascolare <ul style="list-style-type: none"> <li>• È necessario tenere presente che un elevato rischio cardiovascolare è spesso il risultato della presenza concomitante di fattori di rischio multipli piuttosto che di un singolo fattore con livelli particolarmente elevati.</li> </ul>



1. in tutti i soggetti adulti che abbiano una storia familiare di dislipidemia;
2. in tutti i soggetti adulti di età inferiore a 35 anni se uomini e di 45 anni se donne che abbiano una storia familiare di eventi cardiovascolari prematuri o che abbiano il diabete mellito (DM), l'ipertensione arteriosa o che siano fumatori o nei quali si osserva incidentalmente la presenza di ateromasia carotidea o aortica;
3. in tutti i soggetti adulti con obesità addominale (circonferenza della vita uguale o superiore a 102 cm nei maschi e a 88 cm nelle donne);
4. nei soggetti che abbiano un'insufficienza renale cronica, una malattia infiammatoria cronica (artrite reumatoide, psoriasi, lupus eritematoso o simili), una disfunzione erettile o che siano affetti da infezione HIV trattata con terapia antiretrovirale;
5. nei soggetti anziani con più di 75 anni con fattori di rischio multipli e che non abbiano altre malattie in grado di ridurre l'aspettativa di vita;
6. in tutti i bambini che abbiano una storia familiare (genitori) di dislipidemia, di malattia vascolare precoce o che siano in sovrappeso.

### QUESITO CLINICO 2

*Quali sono i parametri di laboratorio essenziali per caratterizzare le dislipidemie?*

Per la caratterizzazione delle dislipidemie si possono eseguire esami di primo e secondo livello.

La diagnostica di primo livello si basa sulla misurazione dei parametri lipidici di routine quali la CT e HDL-C e la TG. La diagnostica di secondo livello si basa, invece, sul dosaggio dei livelli plasmatici della apoproteina B (ApoB).

La determinazione del LDL-C può essere eseguita direttamente, ma con metodi complessi e non pienamente affidabili o più semplicemente per calcolo, utilizzando la formula di Friedewald ( $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$ ) (18). La formula di Friedewald fornisce valori di LDL-C in accordo con quelli ottenuti con il metodo di riferimento (l'ultracentrifugazione) solo quando si esaminano sieri normo o solo moderatamente ipertrigliceridemicici; al contrario, i valori non sono attendibili se il calcolo viene eseguito su sieri con livelli di trigliceridi elevati (oltre 400 mg/dl). Per tale motivo, in questi soggetti si preferisce calcolare la colesterolemia non HDL ( $non-HDL-C = CT-HDL-C$ ) che è indicata come una misura della possibile presenza dei remnanti dei chilomicroni e delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL).

Si consiglia il dosaggio dell'ApoB nei soggetti con ipertrigliceridemia causata dalla iperlipemia familiare combinata, dalla dislipidemia aterogena o associata al DM o alla sindrome metabolica oppure in coloro che presentano familiarità per patologie cardiovascolari.

Tale raccomandazione si basa sul fatto che in questi pazienti il dosaggio dell'ApoB, più ancora di quello del colesterolo, consente di avere una misura del numero delle particelle aterogene LDL presenti in circolo.

### QUESITO CLINICO 3

*Quali accortezze sono necessarie per eseguire il prelievo di sangue per il dosaggio dei lipidi plasmatici?*

Il prelievo di sangue deve essere effettuato al mattino, dopo 10/12 ore di digiuno. Tuttavia, il digiuno, prima del prelievo di sangue non deve mai superare le 12 ore per

non provocare un'eccessiva lipolisi. Il prelievo deve essere effettuato in posizione seduta; infatti, l'ortostatismo può aumentare la concentrazione del colesterolo totale sino al 10%. La stasi venosa deve durare il meno possibile e il laccio emostatico deve essere rilasciato non appena il sangue incomincia a defluire. Per la determinazione dei lipidi si può usare siero o plasma-EDTA. L'EDTA è l'anti-coagulante di elezione, perché provoca il minor spostamento di acqua dai globuli rossi al plasma.

Prima del prelievo occorre non assumere alcol e non fumare. Nell'interpretazione dei risultati occorre inoltre tenere presente il possibile effetto di farmaci in grado di influenzare il metabolismo delle lipoproteine come i diuretici, i beta-bloccanti, gli estroprogestinici - che tendono ad aumentare i TG - gli anabolizzanti steroidei - che tendono ad aumentare il CT - e l'eparina e i farmaci eparinoidi - che tendono a ridurre i TG.

Inoltre, ricordarsi sempre di non eseguire il dosaggio dei lipidi plasmatici in presenza di stati infiammatori acuti e dopo un infarto acuto del miocardio (in queste condizioni il valore del colesterolo può essere più basso o più alto rispetto ai valori riscontrati in condizioni di normalità).

Infine, è consigliabile, in tutti i pazienti nei quali non sia documentabile una chiara storia di dislipidemia, ripetere il dosaggio dopo un intervallo di 2-4 settimane.

#### QUESITO CLINICO 4

*Come valutare le dislipidemie secondarie?*

Tutti i soggetti che presentano una dislipidemia devono essere valutati per la presenza di una causa secondaria e per qualsiasi altra condizione in grado di influenzare il livello dei lipidi. La valutazione del-

le possibili cause secondarie deve basarsi sui risultati dell'anamnesi, dell'esame clinico e degli esami di laboratorio.

La misura del TSH, della glicemia, della creatinina, dei test di funzionalità epatica e l'esame delle urine consentono di escludere l'ipotiroidismo, il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica (IRC), la colestasi e la sindrome nefrosica.

L'ipotiroidismo è una frequente causa di ipercolesterolemia. I lipidi devono essere rideterminati dopo alcune settimane dalla normalizzazione del TSH.

Il diabete mellito scompensato può essere causa di ipertrigliceridemia in conseguenza della maggiore disponibilità di glucosio e acidi grassi e della ridotta lipolisi dei trigliceridi delle VLDL.

Nella cirrosi biliare primitiva e nelle condizioni di colestasi extraepatica si osserva spesso un aumento del CT causato dall'accumulo di una lipoproteina patologica chiamata LpX.

Nella sindrome nefrosica è presente spesso una dislipidemia caratterizzata da elevati livelli di CT e di TG. Tale dislipidemia è dovuta principalmente a un'aumentata sintesi epatica di lipoproteine secondaria alla diminuzione della pressione oncotica del plasma a sua volta secondaria all'ipoalbuminemia.

**Tabella 2 - Principali cause di dislipidemia secondaria.**

<b>Ipertrigliceridemia</b>
Diabete mellito, sindrome metabolica, obesità, sindrome nefrosica, glicogenosi, lipodistrofia, epatopatie, malattie autoimmuni, diuretici, estrogeni, glucocorticoidi, beta bloccanti, abuso di alcol, farmaci antiretrovirali
<b>Ipercolesterolemia</b>
Colestasi, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, epatopatie, steroidi anabolizzanti, progestinici, ciclosporina, farmaci antiretrovirali ed immunosoppressori.

L'abuso di alcol può essere causa di ipertrigliceridemia isolata anche grave.

Numerosi farmaci possono influenzare i livelli dei lipidi.

Gli steroidi anabolizzanti ed i progestinici aumentano il LDL-C.

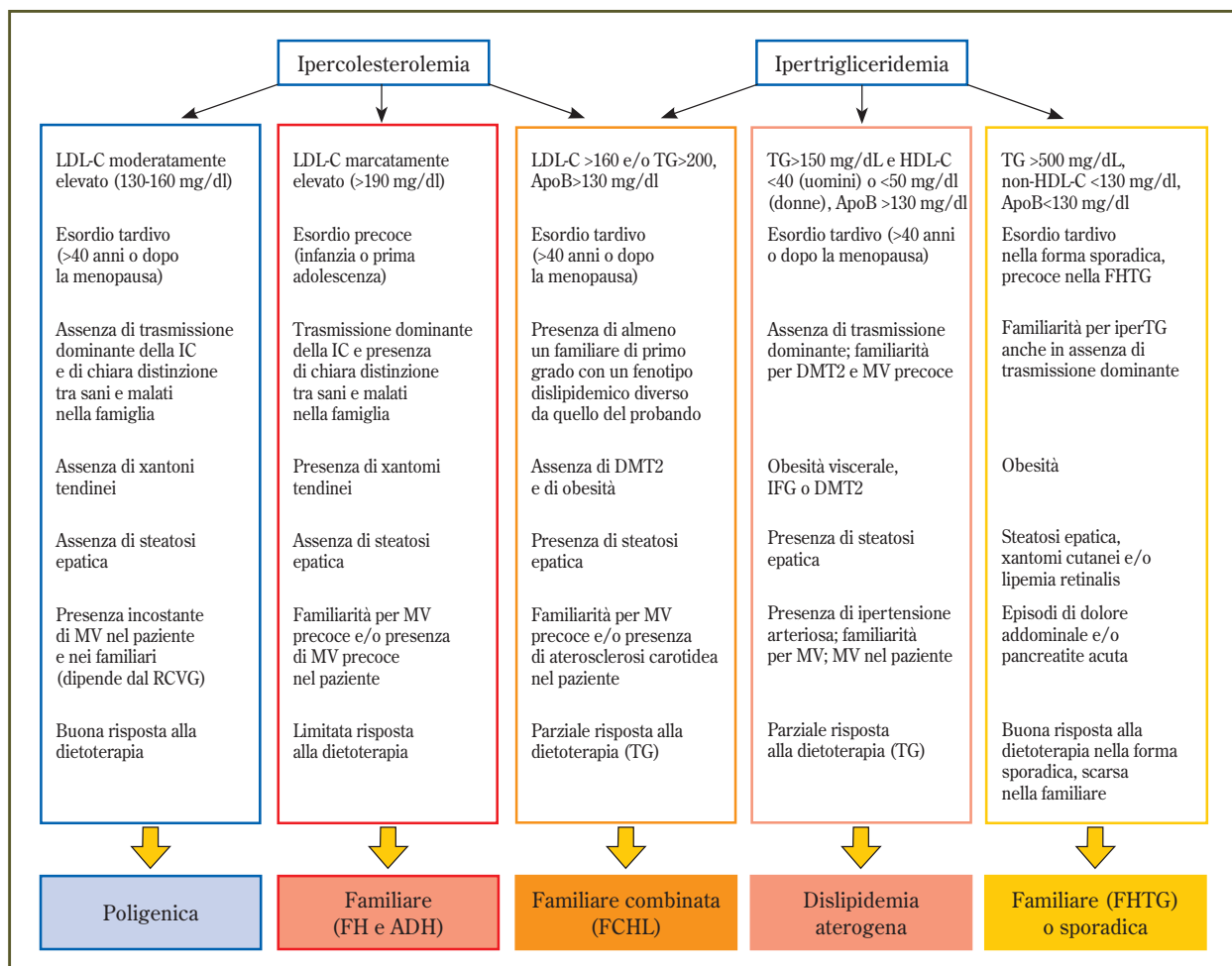
Gli estrogeni e alcuni antipertensivi, quali i betabloccanti e i diuretici tiazidici, favoriscono l'aumento dei trigliceridi. I farmaci immunosoppressivi e quelli anti-retrovirali favoriscono l'aumento del CT e dei TG.

La correzione delle cause secondarie di

dislipidemia è in grado di normalizzare i livelli del CT e dei TG.

La mancata identificazione di una dislipidemia secondaria e, soprattutto, l'inadeguata correzione delle sue cause possono rendere inefficace la terapia farmacologica della dislipidemia.

Pertanto, in presenza di una forma secondaria di iperlipidemia, è necessario valutare nuovamente il profilo lipidico dopo un periodo di correzione della possibile causa. Nella *Tabella 2* sono riportate le principali cause di dislipidemia secondaria.



**Figura 1** - Principali criteri diagnostici delle più comuni forme di dislipidemia primitiva (IC, ipercolesterolemia; MV, malattia vascolare; RCVG, rischio cardiovascolare globale; DMT2, diabete di tipo 2; IFG, alterata glicemia a digiuno; FHTG, ipertrigliceridemia familiare).

### QUESITO CLINICO 5

*Come diagnosticare le principali ipercolesterolemie primitive?*

Le più comuni forme di ipercolesterolemia caratterizzate dall'aumento della frazione LDL sono l'ipercolesterolemia poligenica, l'ipercolesterolemia familiare eterozigote e l'iperlipidemia familiare combinata. I principali criteri per la diagnosi di queste dislipidemie sono riportate nella *Figura 1*. L'ipercolesterolemia poligenica è la più comune causa di aumento della colesterolemia. L'aumento del LDL-C è moderato, mentre generalmente la TG è nella norma. La maggior parte dei pazienti con ipercolesterolemia poligenica mostra un'alterazione del catabolismo delle LDL. Alla sua base vi è una predisposizione genetica aggravata da fattori ambientali fra i quali la dieta ricca in grassi saturi e uno stile di vita sedentario. La colesterolemia totale è di solito compresa tra 240 e 350 mg/dl. Non vi sono criteri diagnostici specifici. L'ipercolesterolemia poligenica si associa a un aumento del rischio cardiovascolare. La modalità del suo trattamento è legata alla valutazione del rischio cardiovascolare globale.

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata dall'assenza o dal difetto dei recettori cellulari per le LDL (LDLR), con conseguente assente o rallentata rimozione di queste lipoproteine dal plasma e sviluppo di un'arteriosclerosi precoce.

Nella *forma eterozigote* la metà circa dei recettori sono inefficaci a causa della presenza della mutazione, mentre l'altra metà funziona normalmente.

Questa forma di FH spesso non è riconosciuta nonostante sia una condizione frequente (1/500). Tale forma, se non curata si associa allo sviluppo di cardio-

patia ischemica precoce (2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> decade negli uomini e 4<sup>o</sup> decade nelle donne). Nei pazienti è comune la presenza di xantomi tendinei, in particolare a livello del tendine di Achille e dei tendini estensori delle mani. Solitamente, si riscontra la presenza di eventi coronarici prematuri e di un'ipercolesterolemia grave nei familiari di primo grado dei pazienti. Una diagnosi genetico-molecolare generalmente non è necessaria in quanto i dati clinici e di laboratorio sono sufficienti per confermare la diagnosi. La diagnosi può essere facilmente effettuata sulla base della presenza di elevati livelli di CT e LDL-C secondo i seguenti valori:

- nell'adulto: LDL-C  $\geq$ 190 mg/dl;
- in età prepubere: LDL-C  $\geq$ 160 mg/dl.

Inoltre, per la diagnosi deve essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

- presenza di ipercolesterolemia in un familiare di primo grado (genitori, fratelli, figli);
- presenza di xantomatosi tendinea;
- presenza di malattia coronarica nel paziente o in un familiare di primo grado prima dei 55 anni nell'uomo e dei 65 nella donna.

Nella più rara *forma omozigote* vi è la pressoché totale assenza dell'attività recettoriale e la CT è particolarmente elevata potendo raggiungere valori compresi fra 500 e 1.200 mg/dl.

In questo caso la diagnosi è solitamente posta in età pediatrica e sono presenti xantomi tendinei e/o cutanei segni di grave compromissione dell'apparato cardiovascolare già prima dei 10 anni di età.

Mutazioni in altri geni (PCSK9 e ApoB) possono essere causa di ipercolesterolemia familiare dominante (ADH). Tali mutazioni alterano la funzione dei recettori per le LDL determinando un ridotto

catabolismo delle LDL. Le caratteristiche cliniche dei pazienti portatori di ADH tendono a essere simili a quelle dei pazienti affetti da FH eterozigote.

L'iperlipidemia familiare combinata (FCHL) è probabilmente il risultato della combinazione di differenti difetti genetici. È prevalentemente causata dall'aumento della sintesi epatica dell'ApoB, i cui livelli plasmatici sono costantemente aumentati e dal conseguente aumento della secrezione delle VLDL da parte del fegato. La dislipidemia è molto comune (1-2% nella popolazione generale) e viene frequentemente riscontrata nei soggetti che hanno avuto eventi coronarici precoci.

Generalmente, questa dislipidemia non si manifesta prima del raggiungimento dell'età adulta. Viene anche denominata dislipidemia a fenotipo variabile per indicare la presenza di fenotipi lipoproteici differenti nello stesso individuo e nei familiari affetti.

Per la diagnosi è necessaria la presenza contemporanea:

- nel paziente di una dislipidemia a fenotipo variabile, che si manifesta cioè con variazioni nel tempo, a parità di condizioni cliniche, dei livelli di CT e TG (si esclude quindi la diagnosi in presenza di una ipercolesterolemia pura o di una ipertrigliceridemia pura costanti nel tempo) e di segni di danno vascolare (ad esempio aterosclerosi carotidea asintomatica);
- di almeno un familiare che manifesta un fenotipo dislipidemico diverso da quello del paziente (vedi sopra) e/o almeno un familiare con eventi cardiovascolari precoci (compresa la patologia aterosclerotica periferica e le procedure di rivascularizzazione);
- aumento del livello sierico di ApoB (>130 mg/dl), con un rapporto colesterolo LDL/apoB <1,3.

## QUESITO CLINICO 6

*Come diagnosticare le principali ipertrigliceridemie primitive?*

L'ipertrigliceridemia è una forma molto comune di dislipidemia.

Le principali forme di ipertrigliceridemie genetiche sono l'iperlipidemia familiare combinata, la dislipidemia aterogena e l'ipertrigliceridemia familiare monogenica o sporadica (19).

Nella *Figura 1* sono riportati i principali criteri diagnostici delle ipertrigliceridemie. La diagnosi differenziale fra queste tre condizioni è importante visto l'elevato rischio cardiovascolare associato all'iperlipidemia familiare combinata e alla dislipidemia aterogena, dovuto principalmente alla presenza di particelle LDL più piccole e più dense, e pertanto più aterogene.

Il riscontro contemporaneo di ipertrigliceridemia e dell'aumento della circonferenza della vita può aiutare a riconoscere la dislipidemia aterogena, generalmente associata alla obesità viscerale.

Le informazioni sulla storia familiare di complicanze cardiovascolari premature e lo studio del fenotipo lipoproteico nel paziente e nei familiari sono in genere sufficienti per formulare una corretta diagnosi. Infatti, la presenza di una storia familiare positiva per eventi cardiovascolari prematuri sarà a favore dell'iperlipidemia familiare combinata, così come il riscontro nel paziente e nei familiari di una marcata variabilità del fenotipo lipoproteico. Infatti, in questa condizione, lo stesso paziente, in momenti diversi, potrà presentare una ipertrigliceridemia isolata o una ipercolesterolemia elevata o, più frequentemente, l'aumento di entrambi i lipidi.

Al contrario, l'assenza di evidenze positive per eventi cardiovascolari nella famiglia e la costanza del riscontro di una ipertrigliceridemia isolata negli esami di laborato-

rio del paziente e dei suoi familiari, saranno a favore della diagnosi di ipertrigliceridemia familiare.

In assenza di tali informazioni, il dosaggio dell'ApoB può essere utile per meglio discriminare le tre forme di ipertrigliceridemia. Infatti, i livelli plasmatici dell'ApoB sono aumentati nell'iperlipidemia familiare combinata e nella dislipidemia aterogena, mentre non sono elevati nell'ipertrigliceridemia familiare.

Talvolta si possono osservare forme di ipertrigliceridemia in cui è assente la familiarità (ipertrigliceridemia sporadica). Si ritiene che l'ipertrigliceridemia sporadica sia causata dalla combinazione tra fattori di predisposizione genetica e l'obesità o l'insulino-resistenza.

I pazienti con ipertrigliceridemie molto gravi (TG>1.000-5.000 mg/dl) sono spesso portatori di mutazioni in geni che sintetizzano enzimi o proteine importanti per la degradazione dei trigliceridi, quali la lipoproteinlipasi o l'apoproteina AV. In tali casi il siero appare lattescente a causa della presenza di chilomicroni. In alcuni casi, le forme più severe di ipertrigliceridemia sono invece legate alla presenza di una causa secondaria, quale il diabete scompensato, l'abuso di alcool o l'assunzione di alcuni farmaci.

Queste forme causano un elevato rischio di pancreatite acuta.

## QUESITI CLINICO 7

*Esiste una dislipidemia tipica della donna in menopausa?*

In circa il 40% delle donne dopo la menopausa si osserva un aumento del LDL-C che talvolta si associa a un aumento della trigliceridemia. L'ipercolesterolemia postmenopausale è causata da una riduzione dell'attività dei recettori per le LDL (20),

che a sua volta è causata dal deficit estrogenico.

Si ritiene che fattori di predisposizione genetica rendano alcune donne più suscettibili a sviluppare l'ipercolesterolemia dopo la menopausa e questa forma di ipercolesterolemia viene classificata tra le ipercolesterolemie poligeniche. L'aumento della trigliceridemia può invece essere spiegata dalla comparsa dell'obesità viscerale che si osserva in molte donne dopo la menopausa. I valori del HDL-C sembrano modificarsi di poco dopo la menopausa, anche se studi recenti suggeriscono che l'effetto

**Tabella 3 - Fattori di rischio da considerare nella valutazione dei pazienti con dislipidemia.**

Fattori rischio maggiori
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età</li> <li>• Sesso maschile</li> <li>• Fumo</li> <li>• Ipertensione arteriosa</li> <li>• Diabete mellito (di tipo 1 e di tipo 2)</li> <li>• Presenza di malattia vascolare anche asintomatica (ad es. aumento IMT carotideo)</li> <li>• Presenza di segni di danno renale (microalbuminuria e/o GFR &lt;60 ml/min)</li> </ul>
Fattori di rischio minori
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menopausa</li> <li>• Familiarità per malattia vascolare precoce</li> <li>• Ridotti livelli di HDL-C (&lt;40 mg/dl negli uomini, &lt;50 mg/dl nelle donne)</li> </ul>

L'ipertensione arteriosa è definita come pressione arteriosa  $\geq 140/90$  mm/Hg oppure trattamento antipertensivo in corso. Diabete mellito è definito come: 1) glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL o glicemia 2 ore dopo un test da carico orale con 75 g di glucosio  $\geq 200$  mg/dL confermati in almeno due occasioni, anche in assenza di sintomi tipici della malattia; 2) valore di HbA1c  $\geq 6.5\%$  (determinati con metodica standardizzata DCCT) confermata in due occasioni; 3) glicemia random  $\geq 200$  mg/dL, anche in una sola occasione, in presenza di sintomi tipici della malattia. Microalbuminuria, definita come 30-299  $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina in raccolta spot, 20-199  $\mu\text{g}/\text{mg}$  in raccolta minuitata, 30-299 mg/24 ore in raccolta nelle 24 ore. La storia familiare di malattia coronarica precoce è definita come storia infarto del miocardio o morte improvvisa prima dei 55 anni in un parente di primo grado di sesso maschile o prima dei 65 anni in un parente di primo grado di sesso femminile. IMT: spessore intima media.

protettivo delle HDL può essere ridotto nelle donne in menopausa. Ridotti valori di HDL-C e aumentati di TG sembrano avere un valore predittivo di infarto acuto del miocardio maggiore nelle donne che negli uomini (21).

Se durante il periodo fertile il rischio di infarto del miocardio nella donna è sicuramente inferiore rispetto all'uomo, in menopausa tale rischio aumenta fino a sovrapporsi a quello maschile.

Inoltre, se la menopausa è precoce o chirurgica il rischio di patologia coronarica subisce un ulteriore incremento (22).

#### QUESITO CLINICO 8

*Come effettuare la valutazione del rischio cardiovascolare globale nel paziente dislipidemico?*

In ogni soggetto che presenti una dislipidemia è necessario effettuare un'accurata valutazione del rischio cardiovascolare globale (RCVG) basata sulla presenza dei fattori di rischio cardiovascolare (23). Tale valutazione, consentirà di definire i target dell'intervento terapeutico e la scelta del tipo di terapia.

Il modo più accurato per la definizione del RCVG è quello di calcolare lo score del rischio cardiovascolare utilizzando le carte del rischio o gli algoritmi computerizzati come quelli elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità per la popolazione italiana ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)).

Recentemente (13) è stato suggerito un modo semplificato di calcolo del RCVG che prevede di considerare come a rischio elevato i pazienti con segni clinici di malattia coronarica ed extra-coronarica o diabete mellito ed a rischio moderatamente elevato coloro che presentano almeno due dei seguenti fattori di rischio: età >50 anni nei maschi e >60 nelle fem-

mine, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica  $\geq 135$  mmHg e diastolica  $\geq 85$  mmHg, o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di HDL-C (<40 mg/dl nei maschi e <50 mg/dl nelle femmine), storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima dei 55 anni negli uomini e dei 65 anni nelle donne).

È noto che anche una ridotta funzione renale aumenta il rischio cardiovascolare. Pertanto è consigliabile inserire nella valutazione del RCVG anche indicatori della funzione renale mediante il calcolo del filtrato glomerulare (GFR, glomerular filtration rate) o la misura della microalbuminuria.

I principali fattori di rischio che proponiamo di considerare nella valutazione clinica del paziente dislipidemico sono riportati nella *Tabella 3*.

#### QUESITO CLINICO 9

*Quali sono gli esami strumentali da consigliare nel paziente dislipidemico senza malattia cardiovascolare?*

La diagnostica strumentale nel paziente affetto da dislipidemia senza segni clinici di malattia vascolare ha lo scopo di identificare un danno vascolare preclinico. Relativamente ai test cardiologici si possono formulare le seguenti considerazioni (13, 23):

- L'elettrocardiogramma a riposo è un utile test per la valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti asintomatici che presentino fattori di rischio aggiuntivi quali il DM, l'ipertensione arteriosa (24).
- L'ecocardiografia è consigliabile nei pazienti dislipidemici nei quali coesiste l'ipertensione arteriosa al fine di valutare il grado di ipertrofia ventricolare

sinistra che è un importante fattore di rischio cardiovascolare (25).

- Nell'ambito dei test per la valutazione diretta dell'ischemia miocardica inducibile, il test ergometrico è indicato nei pazienti con ipercolesterolemia familiare ed in generale nei pazienti dislipidemici con altri fattori di rischio (26-28). Attualmente le ultime Linee Guida non consigliano di utilizzare metodiche quali la coronarografia, la coronaro-TC, l'angioRM, l'eco stress, la scintigrafia nucleare, la PET e la stress RM (14).

Oltre ai test strumentali cardiologici, acquistano sempre più interesse gli esami strumentali indiretti che valutano alcuni marker surrogati di danno vascolare precoce.

Lo spessore intima-media (IMT) è oggi uno dei più accreditati marker di aterosclerosi; l'IMT è rappresentato dalla distanza tra il margine iperecogeno interno della parete vasale (intima) e il margine iperecogeno esterno, che si trova all'interfaccia tra tonaca media e avventizia.

In particolare, l'incremento dello spessore intima-media, valutato mediante ecocolordoppler carotideo, si è dimostrato

direttamente associato a un aumentato rischio di infarto miocardico o ictus anche in pazienti di età  $\geq 65$  anni senza storia di malattia cardiovascolare.

Il suo ruolo come predittore di eventi cardiovascolari è stato confermato anche da metanalisi più recenti (29). Due sono le modalità di misurazione dell'IMT più utilizzate:

- La valutazione dell'IMT con una misurazione in più porzioni del distretto carotideo (carotide comune, bulbo e carotide interna) e su entrambe le pareti (profonda e superficiale).
- La valutazione operata a livello di 1 cm pre-bulbare della parete posteriore della carotide comune, possibilmente con l'ausilio di programmi automatizzati, che permettono di ottenere più misurazioni del tratto campionato e quindi di operare una stima più precisa.

Sono considerati patologici valori di IMT  $>0,9$  mm e pertanto un IMT oltre questo limite può essere considerato indicativo di un danno vascolare.

Pur mancando indicazioni definitive (30), la valutazione dell'IMT carotideo è consigliata nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, iperlipemia familiare combinata, dislipidemia aterogena ed in quelli

**Tabella 4 - Esami strumentali da consigliare nei paziente dislipidemici asintomatici.**

Tipo di test	Indicazione
Elettrocardiogramma	Pazienti dislipidemici con fattori di rischio aggiuntivi (ipertensione arteriosa o diabete)
Ecocardiogramma	Pazienti dislipidemici con fattori di rischio aggiuntivi (ipertensione arteriosa)
Test ergometrico	Pazienti con FH e nei pazienti dislipidemici con fattori di rischio aggiuntivi (ad es. ipertensione arteriosa o diabete mellito)
Spessore Intima-Media carotideo (IMT) e Ankle-Brachial Index (ABI)	Pazienti affetti da FH, FCHL, dislipidemia aterogena ed in quelli affetti da ipercolesterolemia poligenica di età $>50$ anni e portatori di altri fattori di rischio (ad es. ipertensione arteriosa)



affetti da ipercolesterolemia poligenica di età >50 anni e portatori di altri fattori di rischio (ad es. ipertensione arteriosa).

Un altro test diagnostico utile nella valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente dislipidemico è rappresentato dall'indice caviglia-braccio (Ankle-Brachial Index, ABI o indice di Winsor) (31). L'ABI si basa sul rapporto tra i valori pressori a livello delle arterie pedidie-tibiali e a livello brachiale.

Il test è di facile esecuzione, non è costoso ed è facilmente riproducibile.

Il limite di normalità dell'indice ABI è di 0,9; valori <0,9 si associano alla presenza di una malattia vascolare periferica, anche in assenza di sintomi.

Le indicazioni sono le stesse di quelle riportate per la valutazione dell'IMT.

Le principali indagini strumentali e le loro indicazioni sono riportate nella *Tabella 4*.

## Considerazioni sugli altri fattori di rischio cardiovascolare

### I. IPERGLICEMIA E DIABETE MELLITO

#### Premesse

1. La dislipidemia aterogena, caratterizzata dalla presenza di bassi valori di HDL-C, elevati valori di TG e di Apo B e di LDL piccole e dense, è la dislipidemia tipica del diabete mellito di tipo 2.
2. La cardiopatia ischemica rappresenta la causa del 50% dei decessi nei soggetti diabetici e colpisce entrambi i sessi. Le ultime linee guida ESC/EAS (13) indicano i pazienti affetti da diabete tipo 2 soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato.
3. Il diabete di tipo 2 presenta una lunga fase asintomatica durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata attraverso una procedura di screening. La percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50% dei casi di diabete di tipo 2 e frequentemente i pazienti presentano complicanze croniche della malattia già al momento in cui viene posta la diagnosi.
4. Nel corso dello screening per diabete possono essere identificati soggetti con alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete (Impaired Glucose Tolerance o IGT e Impaired Fasting Glucose o IFG). L'IFG e l'IGT aumentano il rischio cardiovascolare.
5. È dimostrato che il raggiungimento del compenso glicemico ottimale è di gran-

de aiuto nel controllo della dislipidemia e nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

6. È dimostrato che nel diabete mellito la prevenzione della morbilità e mortalità cardiovascolare si ottiene con un approccio terapeutico globale e precoce. Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito raccomandano un approccio terapeutico in rete integrata, pluridisciplinare e pluriprofessionale, cui corrispondono risparmi economici a fronte di una migliore assistenza.

#### QUESITO CLINICO I

*Quali pazienti dislipidemici devo essere sottoposti allo screening per diabete?*

Devono essere sottoposti a screening per diabete i pazienti dislipidemici che presentano (32):

1. Ipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dl) isolata di qualsiasi entità, soprattutto se associata a obesità viscerale.
2. Iperlipemia familiare combinata o dislipidemia aterogena.
3. Pazienti con storia o riscontro occasionale di IFG (glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl) o pregresso diabete gestazionale (GDM).
4. Età  $\geq 45$  anni e una o più tra le seguenti condizioni: inattività fisica, familiarità di primo grado per diabete mellito di tipo 2, appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio per diabete, iper-

tensione arteriosa; parto di neonato macrosomico (peso >4 kg); sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni ad insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*.

### QUESITO CLINICO 2

*Come effettuare la diagnosi di diabete?*

I criteri diagnostici per la diagnosi di diabete o di alterata omeostasi glicemica sono riassunti nella *Tabella 5*.

Le linee-guida dell'ADA ritengono l'esecuzione dell'OGTT utile per meglio definire il rischio cardiovascolare individuale.

Tutti i soggetti che rientrano nelle categorie a rischio di diabete, precedentemente esposte, dovrebbero quindi effettuare l'OGTT, da ripetere, se negativo, ogni 2-3 anni.

### QUESITO CLINICO 3

*È possibile eseguire la diagnosi di diabete mediante il dosaggio del HbA<sub>1c</sub>?*

Recentemente le società scientifiche hanno incluso tra i criteri di diagnosi del diabete anche il valore di HbA<sub>1c</sub>. Tuttavia, la possibilità di compiere la diagnosi di diabete mediante il dosaggio di HbA<sub>1c</sub> è ancora oggetto di dibattito, tanto che l'Organizzazione

Mondiale della Sanità ancora non ha preso decisioni definitive.

Tale atteggiamento è da addebitarsi essenzialmente alla insoddisfacente standardizzazione delle metodiche di analisi a cui sono da aggiungere i limiti dovuti ai costi della procedura e alla presenza di condizioni cliniche che possono interferire con la determinazione del HbA<sub>1c</sub>.

Tuttavia, l'American Diabetes Association ha recentemente specificato che è possibile effettuare diagnosi di diabete per valori uguali o superiori a 6,5% di HbA<sub>1c</sub> se il dosaggio è effettuato con metodo standardizzato DCCT. Concetto ripreso recentemente dagli Standard di cura SID-AMD.

## 2. OBESITÀ E SINDROME METABOLICA

### Premesse

1. L'obesità deve essere considerata come un fattore di rischio cardiovascolare. Il rischio cardiovascolare nella popolazione obesa è raddoppiato rispetto alla popolazione normopeso.
2. Sebbene il grado di obesità sia comunemente misurato attraverso il BMI (*body mass index - indice di massa corporea*) che si ricava dal rapporto peso/altezza<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>), ai fini della valutazione del

**Tabella 5 - Criteri diagnostici di laboratorio per la diagnosi di diabete mellito o alterata omeostasi glicemica.**

	Glicemia a digiuno (mg/dl)	Glicemia casuale (mg/dl)	Glicemia (mg/dl) a 2 h all'OGTT	Emoglobina glicata HbA <sub>1c</sub> (%)
Diabete	≥126*	≥200*	≥200*	≥6,5%*
Alterata omeostasi glicemica	≥100 e <126 Alterata Glicemia a Digiuno (IFG)		≥140 e <200 Ridotta Tolleranza al Glucosio (IGT):	6-6,49%
Normale	<100		<140	<6%

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test, carico orale con glucosio (75 g) e determinazione della glicemia a 0' e 120'.  
\*Valore da riconfermare in almeno due occasioni.

**Tabella 6 - Criteri diagnostici per la sindrome metabolica.**

<b>Obesità addominale:</b> Circonferenza vita $\geq 102$ (M) o $\geq 88$ (F)
<b>Trigliceridemia:</b> $\geq 150$ mg/dl o terapia ipolipemizzante in corso
<b>HLD-C:</b> $< 40$ mg/dl (M) o $\geq 50$ mg/dl (F)
<b>Pressione arteriosa:</b> PA $\geq 130/85$ mmHg o terapia antiipertensiva in corso
Glicemia a digiuno $\geq 100$ mg/dl o terapia ipoglicemizzante in corso

Presenza di almeno tre delle seguenti condizioni.

rischio cardiovascolare è importante valutare sia la quantità che la distribuzione del tessuto adiposo corporeo. L'aumento del grasso addominale, rispetto a quello localizzato nel sottocute, è frequentemente associato a sviluppo di complicanze cardiovascolari ed è in stretta relazione con la Sindrome Metabolica (dislipidemia aterogena, alterata glicemia a digiuno/diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa).

- La Sindrome Metabolica non deve essere considerata come una patologia vera e propria ma come una condizione caratterizzata da aumento del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare (2-3 volte rispetto alla popolazione generale) e diabete mellito di tipo 2 (5 volte rispetto alla popolazione generale). I criteri più aggiornati per la diagnosi di sindrome metabolica sono riportati in *Tabella 6* (33).

#### QUESITO CLINICO I

*In quale dislipidemia è di più frequente riscontro l'obesità viscerale?*

L'obesità viscerale si accompagna costantemente alla dislipidemia aterogena. La maggior parte delle ipertrigliceridemie, soprattutto quelle moderate-gravi (500-

1.000 mg/dl) si associano a sovrappeso o obesità viscerale.

Si ritiene che in queste condizioni, l'aumento del tessuto adiposo possa favorire lo smascheramento di difetti genetici latenti del catabolismo dei trigliceridi. Anche l'iperlipidemia familiare combinata può accompagnarsi a obesità, anche se il ruolo dell'accumulo di tessuto adiposo viscerale nella patogenesi di questa dislipidemia è più controverso.

#### QUESITO CLINICO 2

*Quali sono le dislipidemie che più beneficiano della riduzione del peso corporeo?*

In generale si può affermare che tutti i pazienti dislipidemici obesi o in sovrappeso devono ricevere indicazioni per ridurre il peso corporeo. In particolare, le ipertrigliceridemie isolate di gravità medio-severa (500-1.000 mg/dl) possono essere corrette anche solo attraverso la riduzione del peso a condizione però che tale riduzione raggiunga almeno il 10% del peso corporeo attuale. Anche la dislipidemia aterogena richiede il controllo del peso corporeo, anche se tale intervento sembra determinare un beneficio più limitato (riduzione del 5-10% della TG per una riduzione del 10% del peso corporeo attuale).

### 3. IPERTENSIONE ARTERIOSA

#### Premesse

- L'ipertensione arteriosa rappresenta una condizione molto frequente interessando il 25-30% dei soggetti adulti, e costituisce un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, con una chiara relazione lineare tra grado di controllo pressorio e incidenza di eventi.

2. La presenza dell'ipertensione arteriosa aumenta il rischio di danno vascolare associato alle dislipidemie. Nei pazienti con dislipidemia i valori desiderabili di pressione arteriosa sono <140/90 mmHg. Occorre compiere ogni sforzo per svelare la presenza di ipertensione arteriosa nei pazienti con dislipidemia. Gli strumenti raccomandati sono quelli normalmente previsti nella diagnostica dell'ipertensione arteriosa (misurazione ambulatoriale, monitoraggio domiciliare, monitoraggio delle 24 h).
3. Sebbene l'ipertensione arteriosa possa manifestarsi in tutti i pazienti con dislipidemia, è stata osservata una più stretta associazione con la dislipidemia aterogena e l'ipertrigliceridemia sporadica. Tale associazione sembra essere spiegata dalla presenza in questi pazienti di obesità e/o insulino-resistenza.

#### QUESITO CLINICO I

*Quali farmaci antipertensivi è opportuno usare nel paziente con dislipidemia e ipertensione arteriosa?*

Tutti i farmaci antiipertensivi disponibili possono essere usati in monoterapia o in associazione nel paziente dislipidemico. Tuttavia, il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente dislipidemico deve tener conto delle possibili interazioni farmacologiche ed inoltre è necessario impiegare farmaci che non abbiano effetti

sfavorevoli sul profilo lipidico (34). I diuretici tiazidici possono favorire un aumento del LDL-C anche se tale aumento tende a diminuire nel tempo. Pertanto, i diuretici tiazidici dovrebbero essere somministrati a basse dosi.

I beta-bloccanti tendono a ridurre i livelli di HDL-C e ad aumentare la TG; questi effetti non sembrano manifestarsi con l'utilizzo dei beta-bloccanti con effetto simpatico-mimetico intrinseco.

Gli alfa-1 bloccanti (come la doxazosina) tendono a modificare favorevolmente il profilo lipidico, con una riduzione dei TG ed un incremento del HDL-C. Ma, a fronte di questo effetto positivo sui lipidi, gli alfa-1-bloccanti non hanno mostrato nei soggetti dislipidemici-ipteresi chiari effetti positivi nella riduzione degli eventi cardiovascolari. I farmaci antipertensivi che sembrano avere effetti neutri sui lipidi plasmatici sono gli ACE-inibitori, i sartani, i calcio-antagonisti, gli alfa-litici, la metil-dopa.

Pertanto nei pazienti con ipertrigliceridemia, una particolare cautela deve essere posta nell'uso dei beta-bloccanti e dei diuretici; nei pazienti con dislipidemia aterogena e con ipertrigliceridemia appaiono particolarmente indicati gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitori o sartani) ed i calcio-antagonisti diidropiridinici a lunga durata d'azione.

È stato riportato un particolare beneficio nella prevenzione cardiovascolare dell'associazione tra atorvastatina e amlodipina (35).

# Gli aspetti terapeutici delle dislipidemie

## I. LA DIETOTERAPIA E L'ATTIVITÀ FISICA

### Premesse

1. L'intervento sullo stile di vita costituisce la base del trattamento delle dislipidemie e della prevenzione delle malattie cardiovascolari (11). In taluni casi, tale intervento, da solo, può consentire di ottenere un buon controllo della dislipidemia.
2. La colesterolemia è influenzata dalla composizione dei grassi alimentari. Gli acidi grassi saturi sono i nutrienti più strettamente correlati con l'aumento del livello del LDL-C. Gli acidi grassi trans hanno un effetto simile a quello degli acidi grassi saturi. Anche il colesterolo alimentare contribuisce ad incrementare il CT. Nella dieta occidentale, la principale fonte di acidi grassi saturi sono le carni grasse e i prodotti latte-caseari, mentre gli acidi grassi trans si trovano soprattutto nei preparati commerciali fritti o cotti al forno.
3. Gli acidi grassi monoinsaturi, se usati in sostituzione di quelli saturi, riducono il LDL-C. Anche gli acidi grassi omega-6, rappresentati principalmente dall'acido linoleico, riducono il LDL-C quando sostituiscono l'assunzione di acidi grassi saturi. Invece gli acidi grassi omega-3 non mostrano un rilevante effetto ipocolesterolemizzante.
4. I carboidrati, qualora siano usati in sostituzione dei grassi saturi, hanno un effetto neutro sul LDL-C e rappresentano una possibile opzione per rimpiazzare gli acidi grassi saturi nella dieta.
5. La concentrazione dei TG è fortemente condizionata dalla dieta. Un apporto calorico eccessivo favorisce la comparsa di iperlipemia prevalentemente composta da trigliceridi. A causa della stretta relazione tra metabolismo lipidico e glucidico una dieta ad alto contenuto di carboidrati può condurre ad un incremento della concentrazione dei TG. Questo effetto è più pronunciato quando sono assunti cibi ricchi in carboidrati ad elevato indice glicemico e basso contenuto in fibre.
6. L'assunzione di alcol aumenta i TG in modo variabile e sempre se associato ad un aumento dell'introito calorico.
7. La dietoterapia è in grado di ridurre il LDL-C del 10-20%, la TG del 10-30% e di aumentare del 5% il HDL-C (13).
8. La dietoterapia ha un effetto molto limitato nella dislipidemie genetiche gravi (ipercolesterolemia familiare, iperlipemia familiare combinata, ipertrigliceridemia familiare).
9. L'attività fisica di moderata intensità è in grado di aumentare del 5% il HDL-C e di ridurre fino al 20% la trigliceridemia totale; essa ha uno scarso effetto sul LDL-C.

**QUESITO CLINICO 1**

*Quale è la dieta più appropriata per trattare l'ipercolesterolemia?*

La dieta adeguata per trattare l'ipercolesterolemia isolata deve essere il più possibile povera in grassi saturi e colesterolo (13, 36). L'assunzione totale di grassi dovrebbe essere inferiore al 30% dell'introito calorico totale, gli acidi grassi saturi dovrebbero essere il 10% o meno della quantità calorica totale, l'assunzione di colesterolo minore di 300 mg/die. Questi componenti possono essere sostituiti con grassi monoinsaturi, grassi polinsaturi, carboidrati complessi. Rimpiazzare la carne con vegetali o pesce è una strategia per sostituire gli acidi grassi saturi con quelli insaturi. La dieta assunta dovrebbe essere composta da almeno cinque porzioni quotidiane di frutta e vegetali e prevedere di consumare pesce almeno due volte la settimana.

**QUESITO CLINICO 2**

*Qual è la dieta più appropriata per trattare l'ipertrigliceridemia?*

Elemento fondamentale nella dieta volta a ridurre il valore della TG è il controllo dell'apporto calorico totale (13). La perdita di peso migliora la sensibilità all'insulina e riduce il livello dei trigliceridi circolanti. È stato stimato che per ogni kg di peso corporeo perso la trigliceridemia totale può ridursi di 1,3 mg/dl. È inoltre consigliato ridurre l'assunzione di alcol e di zuccheri semplici. Anche diete a elevato tenore di acidi grassi omega-3 (10-15% delle calorie totali) possono contribuire a ridurre il livello dei TG.

In presenza di ipertrigliceridemia grave è appropriata una drastica riduzione della quantità totale di grassi presenti nella dieta (<30 g/die).

**QUESITO CLINICO 3**

*Quale attività fisica raccomandare al paziente dislipidemico?*

Deve essere incoraggiato lo svolgimento di un programma di esercizio fisico regolare (37). Dovrebbe essere consigliato lo svolgimento di attività fisica di intensità moderata per almeno 30 minuti al giorno per 5 giorni la settimana. Tra i tipi di attività fisica da consigliare vi sono anche quelli che possono essere facilmente svolti nella vita di tutti i giorni come camminare con passo svelto, salire e scendere le scale a piedi, andare in bicicletta o fare cyclette.

**2. LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE DISLIPIDEMIE***Premesse*

1. Per il trattamento delle dislipidemie abbiamo a disposizione cinque categorie di farmaci: le statine, i fibrati, gli inibitori dell'assorbimento intestinale degli acidi biliari e del colesterolo (colestiramina e ezetimibe), gli esterilici degli acidi grassi omega-3 e l'acido nicotinico in associazione al laropirant (*Tabella 7*); inoltre, è disponibile anche l'associazione fissa, simvastatina + ezetimibe.
2. Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria. Si stima che ogni riduzione di 40 mg/dl di LDL-C ottenuta con una statina può determinare una riduzione del rischio assoluto di eventi cardiovascolari maggiori del 22%. In prevenzione primaria, la pravastatina e la simvastatina si sono dimostrate efficaci nei pazienti ad alto rischio (6, 38), l'atorvastatina si è dimostrata efficace nei pazienti ad alto rischio e con

- ipertensione arteriosa (39); la rosuvastatina si è dimostrata efficace anche nei pazienti a rischio moderato con elevati livelli di proteina C reattiva (40).
3. Anche i fibrati si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio cardiovascolare; tale riduzione è stata stimata essere del 10%.
  4. L'acido nicotinico si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di eventi coronarici e di ictus di circa il 25%.
  5. Non si hanno dati certi circa la riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari in corso di trattamento con acidi grassi omega-3.
  6. L'efficacia preventiva dell'associazione simvastatina+ezetimibe è stata al momento dimostrata solo nei soggetti con malattia renale (41).
  7. Le statine differiscono tra loro in termini di efficacia ipocolesterolemizzante (*Figura 2*). Il raddoppio della dose di statina nel singolo paziente produce un'ulteriore riduzione del LDL-C di circa il 6%.
  8. L'obiettivo della terapia ipolipemizzante deve tenere conto del rischio cardiovascolare del paziente. Nei pazienti a rischio cardiovascolare più elevato occorre ottenere una riduzione più marcata del LDL-C e un controllo di tutti i parametri lipidici. Ciò può richiedere l'uso di statine ad elevata potenza.
  9. La recente Nota 13 dell'AIFA (17) ha suddiviso le statine in due categorie: statine di 1° livello (simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina e lovastatina) e statine di 2° livello (atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina 80 mg). Inoltre il Servizio Sanitario

Tabella 7 - Farmaci disponibili per il trattamento delle dislipidemie.

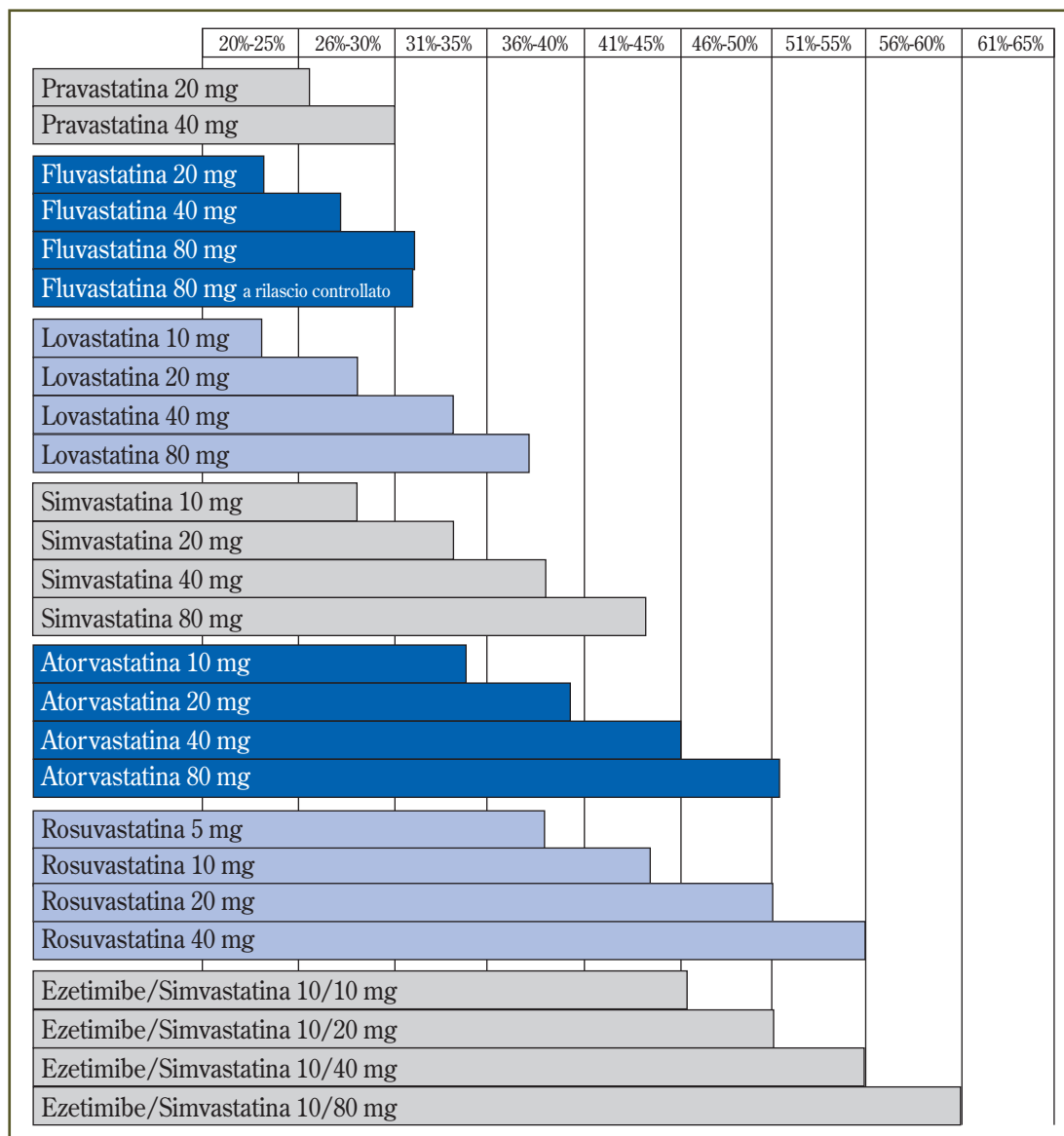
Classe	Dosaggi disponibili	Indicazione prevalente
<b>Statine</b>		
Lovastatina	10-40 mg	Ipercolesterolemia
Fluvastatina	20-80 mg	
Pravastatina	20-40 mg	
Simvastatina	10-80 mg	
Atorvastatina	10-80 mg	
Rosuvastatina	5-40 mg	
<b>Inibitori assorbimento intestinale degli acidi biliari e/colesterolo</b>		
Colestiramina	4-16 g	Ipercolesterolemia
Ezetimibe	10 mg	Ipercolesterolemia
<b>Fibrati</b>		
Fenofibrato	200 mg o 145 mg	Ipertrigliceridemia
Bezafibrato	400 mg	
Gemfibrozil	600-900 mg	
<b>Acido nicotinico</b>		
Acido nicotinico ER + laropirant	1-2 g/40 mg	Dislipidemia mista
<b>Acidi grassi omega-3</b>		
	2-4 g	Ipertrigliceridemia
<b>Associazioni fisse</b>		
Simvastatina + ezetimibe	10-40 mg/10 mg	Ipercolesterolemia

Il dosaggio di fenofibrato 145 mg si riferisce alla formulazione micronizzata.



del Lazio ha emanato un decreto nel quale le statine sono stati divisi in due categorie, quelle che determinano una riduzione del LDL-C fino al 40% (statine di potenza standard) (lovastatina 20-40 mg, simvastatina 10-40 mg, pravastatina 40-80 mg, fluvastatina 20-80 mg, atorvastatina 10 mg), e quelle che

determinano una riduzione del LDL-C superiore al 40% (indicate come ad alta potenza) (atorvastatina 20-80 mg, rosuvastatina 10-40 mg). La dose di simvastatina 80 mg (indicata come ad alta potenza) non è raccomandata in relazione al più elevato rischio di eventi avversi.



**Figura 2** - Confronto dell'efficacia ipocolesterolemizzante delle diverse statine e della associazione fissa simvastatina + ezetimibe ai diversi dosaggi disponibili.

10. Stime recenti (Studio STAR, *Statins Target Assessment in Real practice*) indicano che in Italia la percentuale di pazienti naïve che necessitano di ottenere una riduzione del LDL-C  $\geq 50\%$  è rilevante (28% del totale). Tali pazienti non vengono adeguatamente trattati, dal momento che solo a un'esigua quo-

ta vengono prescritte le statine raccomandate. Tra questi pazienti i fattori chiave per il raggiungimento del target terapeutico sono l'utilizzo di specifiche statine ad elevata efficacia (solamente rosuvastatina e simvastatina+ezetimibe appaiono significativamente associate al raggiungimento del target lipidico)

**Tabella 8 - Obiettivi terapeutici e loro ordine di priorità nel trattamento delle dislipidemie.**

Obiettivi terapeutici e ordine di priorità	1°	2°	3°	4°	5°
	LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C	ApoB
<b>Ipercolesterolemia poligenica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto</li> <li>• 100-130 mg/dl nel rischio moderato-alto</li> <li>• &lt;160 mg/dl nel basso rischio</li> </ul>	ND	ND	ND	ND
<b>Ipercolesterolemia familiare (FH, ADH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio molto alto</li> <li>• 100-130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)</li> </ul>	100 mg/dl nel rischio molto alto 130-160 mg/dl in tutti gli altri	ND	ND	ND
<b>Iperlipemia familiare combinata (FCHL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto</li> <li>• &lt;130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)</li> </ul>	100-130 mg/dl nel rischio alto <160-190 mg/dl in tutti gli altri	<150 mg/dl	>40 mg/dl	<90 mg/dl
<b>Dislipidemia aterogena</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto</li> <li>• &lt;130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)</li> </ul>	100-130 mg/dl nel rischio alto <160-190 mg/dl in tutti gli altri	<150 mg/dl	>40 mg/dl	<90 mg/dl
<b>Ipertrigliceridemia familiare (FHTG) o sporadica</b>	<130 mg/dl in tutti	<160 mg/dl in tutti	<150 mg/dl (almeno <200 mg/dl)	>40 mg/dl	<90 mg/dl

Ad alto o altissimo rischio sono i pazienti che presentano malattia vascolare e/o altri fattori di rischio (diabete mellito, fumo, ipertensione arteriosa) ND, indica che l'obiettivo corrispondente non è considerato

ASPETTI  
TERAPEUTICI

e l'aderenza al trattamento (solamente l'aderenza al trattamento è significativamente associata al raggiungimento del target lipidico).

11. Alcune statine, soprattutto quelle di potenza standard sono disponibili come farmaci generici e quindi ad un costo più basso. Non sempre, però, il farmaco a più basso costo risulta essere quello più appropriato. Quando utilizzate correttamente, le statine a più elevato costo garantiscono un miglior rapporto costo/beneficio in quanto consentono di ottenere, attraverso una maggiore riduzione di eventi, una riduzione dei costi legati alla comparsa della malattia vascolare in grado di superare la maggior spesa legata al farmaco.

#### QUESITO CLINICO 1

*Qual è l'obiettivo terapeutico nei pazienti con dislipidemia?*

L'obiettivo primario della terapia ipolipemizzante in tutti i pazienti con dislipidemia deve essere la riduzione del LDL-C che deve essere almeno <130 mg/dl (*Tabella 8*).

Nei pazienti con dislipidemia genetica a rischio particolarmente elevato (ad esempio l'ipercolesterolemia familiare) è raccomandabile il raggiungimento di valori di LDL-C <100 mg/dl; il raggiungimento di valori di LDL-C inferiori a 70 mg/dl è consigliabile nei pazienti a rischio ancora più elevato a causa della presenza concomitante di più fattori di rischio (ad esempio il diabete mellito).

Nel caso in cui tali obiettivi risultino difficili da raggiungere, è raccomandabile cercare di ottenere una riduzione di almeno il 50% del LDL-C (13). Le riduzioni di LDL-C devono essere mantenute costanti nel tempo. In alcune specifiche forme di

dislipidemia, altri obiettivi terapeutici possono essere la riduzione del non-HDL-C, della trigliceridemia totale, dell'ApoB e l'aumento del HDL-C.

Nella *Tabella 8* sono indicati gli obiettivi terapeutici nelle diverse forme di dislipidemia e il loro ordine di priorità.

#### QUESITO CLINICO 2

*Come scegliere il farmaco ipolipemizzante nei pazienti con ipercolesterolemia?*

Nei pazienti con ipercolesterolemia isolata i farmaci di prima scelta sono le statine (*Figura 3*). Il tipo e la dose di statina devono essere scelti tenendo conto dei livelli di LDL-C di partenza e di quelli da raggiungere.

Nel caso in cui la riduzione della colesterolemia debba essere >40% si consiglia di scegliere una statina a elevata potenza. È raccomandabile iniziare la terapia con il farmaco più appropriato limitando al minimo i cambiamenti di molecola e gli aggiustamenti di dose, al fine di migliorare l'aderenza del paziente.

Per i pazienti con ipercolesterolemie genetiche si raccomanda di iniziare la terapia con statine a elevata potenza (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20-40 mg). Ai dosaggi più elevati, la rosuvastatina si dimostra più efficace dell'atorvastatina nel ridurre, oltre che LDL-C, il non-HDL-C ed aumentare HDL-C (42).

Nel caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico si possono utilizzare le statine a più elevata potenza (nella ipercolesterolemia poligenica), oppure aggiungere ezetimibe (10 mg) alla statina in corso (17).

L'associazione fissa simvastatina + ezetimibe può essere presa in considerazione nella ipercolesterolemia familiare, in particolare nei pazienti che non tollerano dosi elevate di statina.

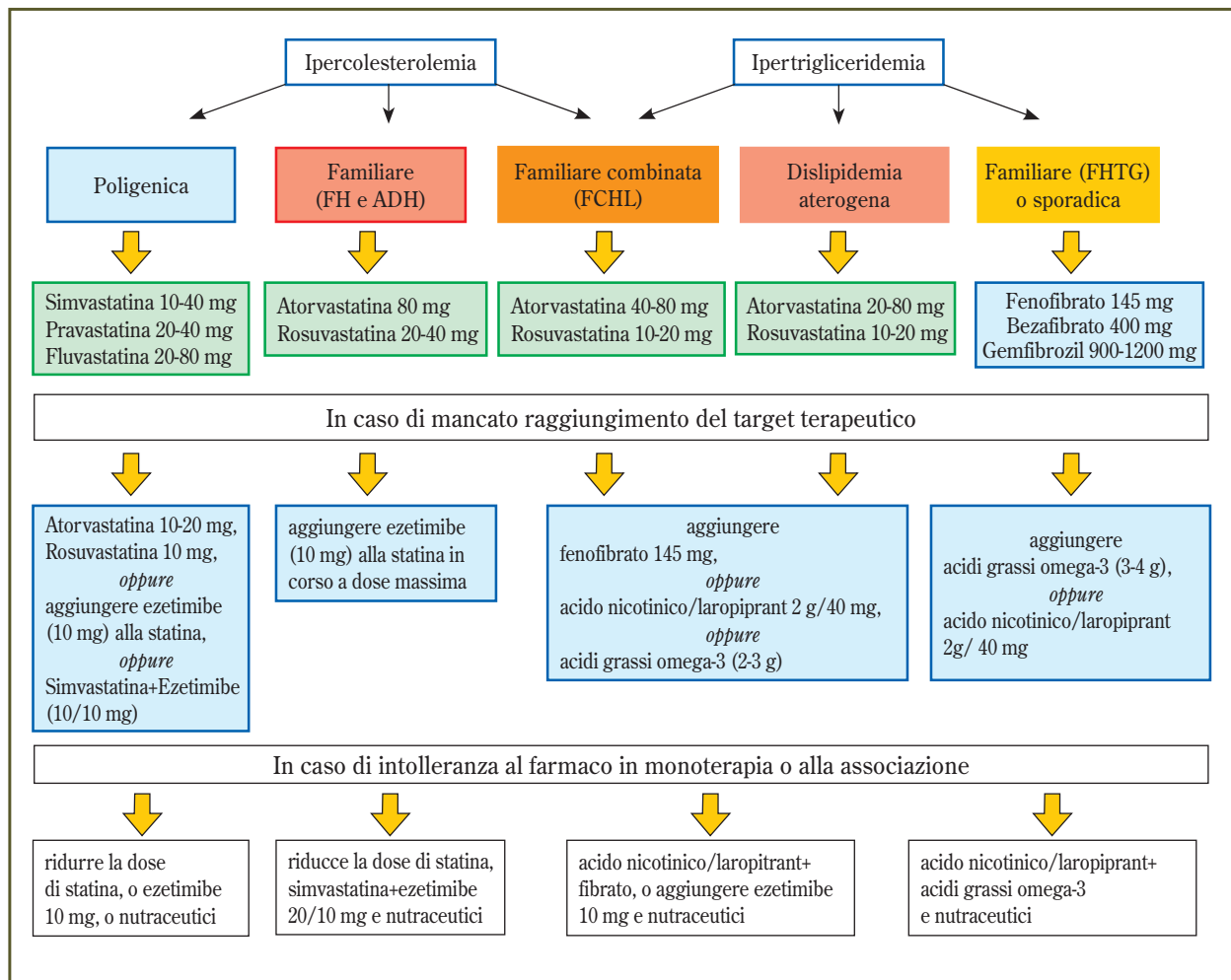
**QUESITO CLINICO 3**

*Come scegliere il farmaco ipolipemizzante nei pazienti con ipertrigliceridemia?*

Nei pazienti con dislipidemia mista o con ipertrigliceridemia (<500 mg/dl) è consigliabile iniziare la terapia con statine secondo le raccomandazioni indicate nella *Figura 3*.

Nei pazienti con iperlipidemia familiare combinata è consigliabile iniziare con una statina a elevata potenza. Tale scelta è motivata dal fatto che questi pazienti spesso mostrano una certa resistenza alla mono-

terapia con statine di potenza standard. Inoltre le statine a più elevata potenza, in particolare la rosuvastatina, possono consentire di ottenere nelle dislipidemie miste una riduzione più marcata del non-HDL-C e dell'ApoB ed un aumento del HDL-C (42). Nei pazienti con valori di trigliceridemia compresi tra 500-1.000 mg/dl si suggerisce di iniziare la terapia con un fibrato a meno che non sia presente un elevato livello di non-HDL-C (in questo caso si suggerisce di iniziare con una statina). In questi pazienti, l'uso degli acidi grassi omega-3 deve essere considerato una soluzione di seconda scelta.



**Figura 3** - Indicazioni per la scelta del farmaco ipolipemizzante nelle diverse forme di dislipidemia.

ASPETTI TERAPEUTICI

**QUESITO CLINICO 4**

*Quando e in quali pazienti può essere necessario prescrivere la terapia di associazione?*

Nonostante la monoterapia alla dose massima tollerata con farmaci ipolipemizzanti si dimostri efficace nella maggior parte dei pazienti, esistono alcune dislipidemie nelle quali non si riesce a raggiungere una riduzione di LDL-C e di non HDL-C appropriata al rischio CV del paziente.

Nell'ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote, ad esempio, partendo da livelli molto elevati di LDL-C la monoterapia con statine non sempre è sufficiente a ottenere una riduzione adeguata di LDL-C (43). Ancora, in circa il 30% dei soggetti con iperlipidemia familiare combinata (FCHL) o dislipidemia aterogena si osserva in corso di terapia con statine il persistere di elevati livelli di trigliceridemia e o di ridotti livelli di HDL.

Si ritiene che ciò possa contribuire a mantenere un elevato rischio cardiovascolare residuo anche in presenza di valori ottimali di LDL-C. In tutte queste condizioni può essere indicato iniziare una terapia di associazione.

**QUESITO CLINICO 5**

*Quali farmaci possono essere impiegati nella terapia di associazione?*

Nella scelta è necessario considerare, tra le molecole a disposizione, quelle più sicure, efficaci, meno costose e che possibilmente abbiano dimostrato di apportare un beneficio aggiuntivo in termini di riduzione del rischio CV.

L'ezetimibe e gli acidi grassi omega-3 sono maneggevoli e sicuri ma determinano una modesta riduzione di una sola frazione lipidica, il LDL-C e i TG, rispettivamente (13).

Il fenofibrato e l'acido nicotinic sono più efficaci nella modulazione delle varie frazioni lipidiche, poiché sono in grado di ridurre i TG e aumentare il HDL-C e ridurre anche il LDL-C (in modo particolare l'acido nicotinic), anche se a spese di maggior effetti collaterali e possibili interazioni farmacologiche (13).

Per quanto riguarda i benefici sul rischio CV, sebbene non esistano evidenze consolidate, i risultati dei recenti trial clinici tendono a far preferire nella terapia di associazione l'ezetimibe e il fenofibrato.

Gli studi SEAS e SHARP hanno mostrato come la terapia combinata ezetimibe-simvastatina possa ridurre l'incidenza di eventi ischemici in soggetti con stenosi aortica e insufficienza renale cronica rispettivamente (41, 44).

Analisi *post hoc* degli studi FIELD e ACCORD condotti in pazienti diabetici hanno dimostrato che l'associazione statina-fenofibrato riduce l'incidenza di eventi CV nei soggetti con dislipidemia aterogena (45, 46).

Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia dell'acido nicotinic nel ridurre gli eventi CV, anche se tali osservazioni non hanno avuto un'univoca conferma (47). Esiste un solo studio su ampia scala che abbia dimostrato l'efficacia dell'associazione con acidi grassi omega-3 nel ridurre gli eventi CV (48).

Le triple associazioni con statina, ezetimibe e acido nicotinic in soggetti ad altissimo rischio, come i pazienti affetti da FH, possono determinare un'ulteriore riduzione dei valori di LDL-C.

Non esistono studi clinici che abbiano valutato il beneficio clinico di queste combinazioni. Nella *Figura 3* sono riportate alcune possibili associazioni farmacologiche nei pazienti con le diverse forme di dislipidemia. Nelle dislipidemie genetiche più gravi (ipercolesterolemia familiare omozigote,

o ipercolesterolemia familiare eterozigote complicata da malattia coronarica precoce o ipertrigliceridemia grave) e resistenti alla terapia farmacologica di associazione può essere considerato l'uso della LDL aferesi o della plasmaferesi.

Tali procedure terapeutiche sono però riservate a centri particolarmente specializzati.

### QUESITO CLINICO 6

*Quali precauzioni bisogna adottare in corso di terapia di associazione?*

Data la sicurezza e la maneggevolezza dell'ezetimibe, le precauzioni della terapia di associazione riguardano l'uso di fenofibrato e niacina in associazione alle statine per il rischio di epato e miotossicità e per la possibile comparsa di un declino della funzione renale.

Un'attenta valutazione della terapia concomitante assunta dal paziente e delle possibili interazioni farmacocinetiche prima di iniziare la terapia di associazione è spesso sufficiente a limitare l'insorgenza di tali effetti collaterali.

L'utilizzo delle associazioni statina-fenofibrato o statina-niacina richiede un monitoraggio della funzione epatobiliare, renale e dei valori di CPK e di uricemia all'inizio del trattamento e dopo circa 3 mesi; un innalzamento dei livelli di CPK 5 volte oltre il limite superiore della norma o la comparsa di una sintomatologia dolorosa muscolare impongono la sospensione della terapia di associazione.

### QUESITO CLINICO 7

*Esiste un ruolo per gli alimenti funzionali o per i farmaci nutraceutici?*

Nella categoria dei nutraceutici devono essere inclusi sia gli alimenti funzionali sia

le vere e proprie sostanze nutraceutiche. Con il primo termine sono indicati i cibi ricchi o artificialmente arricchiti di sostanze naturali (per lo più di origine vegetale) con proprietà salutistiche e azioni farmacologiche come, ad esempio, le fibre, i fitosteroli, gli omega-3, i polifenoli, le proteine della soia, e il tè verde.

Con il secondo, sono indicate quelle sostanze di estrazione naturale (anch'esse per lo più di origine vegetale) con azioni farmacologiche dimostrate, come, ad esempio, la berberina, il bergamotto, il riso rosso fermentato e i policosanoli (49-52).

Se fibre, fitosteroli, tè verde agiscono riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, le proteine della soia, il riso rosso fermentato (che contiene monacolina, una statina naturale), il bergamotto ed i policosanoli agiscono inibendo la sintesi epatica del colesterolo. Diversamente, la berberina stimola l'attività dei recettori per le LDL e gli omega-3 inibiscono la sintesi dei trigliceridi.

I nutraceutici sono efficaci solo se usati ai giusti dosaggi. In base ai dati presenti in letteratura questi sono: 500 mg/die per la berberina, 500 mg/die per il bergamotto, 25-30 g/die per le fibre, 1,6-2 g/die per i fitosteroli, 3 g/die per gli omega-3, 10 mg/die per i policosanoli, 25 g/die per le proteine della soia, 200 mg/die per il riso rosso fermentato, 150 mg/die per il tè verde. Non sempre tali dosaggi sono rispettati nelle formulazioni disponibili in commercio. Molto spesso i nutraceutici sono presenti in formulazioni in cui sono presenti più principi attivi contemporaneamente. Nell'insieme, l'efficacia ipocolesterolemizzante degli alimenti funzionali o dei nutraceutici oscilla tra il 10% e il 20%. Pertanto, essi possono trovare indicazione nei pazienti in cui è necessaria una moderata riduzione del LDL-C.

Nei pazienti affetti da dislipidemie genetiche gravi (ad es. l'ipercolesterolemia familiare) mostrano una limitata efficacia. Comunque, in virtù della capacità di potenziare l'effetto di altri farmaci ipolipemizzanti (ad esempio le statine), gli alimenti funzionali e i nutraceutici possono essere considerati in associazione a basse dosi di statine nei pazienti che presentano intolleranza a questi farmaci.

Va infine ricordato che a tutt'oggi, ad eccezione del riso rosso fermentato, non esistono prove che dimostrino che la somministrazione di alimenti funzionali o di nutraceutici riduca il rischio cardiovascolare.

#### QUESITO CLINICO 8

*Esistono raccomandazioni particolari per il trattamento ipolipemizzante delle donne in menopausa, dei soggetti anziani o dei bambini?*

La scelta del farmaco da impiegare nella donna con ipercolesterolemia post-menopausale deve seguire le stesse indicazioni suggerite per la popolazione generale e cioè deve essere basata sull'obiettivo terapeutico definito sulla base del RCVG individuale. In generale si può però affermare che l'ipercolesterolemia post-menopausale risponde in modo molto soddisfacente alla terapia con le statine di potenza standard.

Nei pazienti anziani (>70 anni) è raccomandabile l'inizio della terapia con farmaci ipolipemizzanti solo nei casi nei quali è presente una malattia vascolare clinicamente evidente (13).

Nei pazienti anziani senza segni di malattia vascolare il trattamento ipolipemizzante *non* è raccomandato.

Nel caso in cui il paziente abbia iniziato la terapia in età più giovane e questa non

presenti controindicazioni, la terapia può essere proseguita anche dopo gli 80 anni. In ogni caso, la terapia ipolipemizzante nel paziente anziano deve richiedere una maggiore attenzione rispetto alla comparsa di possibili effetti collaterali (ad esempio, il monitoraggio della funzione renale e la valutazione delle possibili interazioni con altri farmaci) e può essere prescritta anche a dosi inferiori rispetto a quelle suggerite nell'adulto.

Nei bambini dislipidemicici non è raccomandabile l'inizio della terapia ipolipemizzante prima dell'adolescenza.

Possono essere considerati per l'inizio precoce della terapia farmacologica i bambini affetti da ipercolesterolemia familiare nei quali è stata documentata la presenza di una malattia vascolare precoce nei genitori.

In questi casi, la terapia deve prevedere l'uso delle statine a bassi dosaggi e può essere iniziata dopo gli 8 anni di età.

In alcuni casi i bambini affetti da ipercolesterolemia familiare possono essere trattati anche con l'ezetimibe in monoterapia.

#### QUESITO CLINICO 9

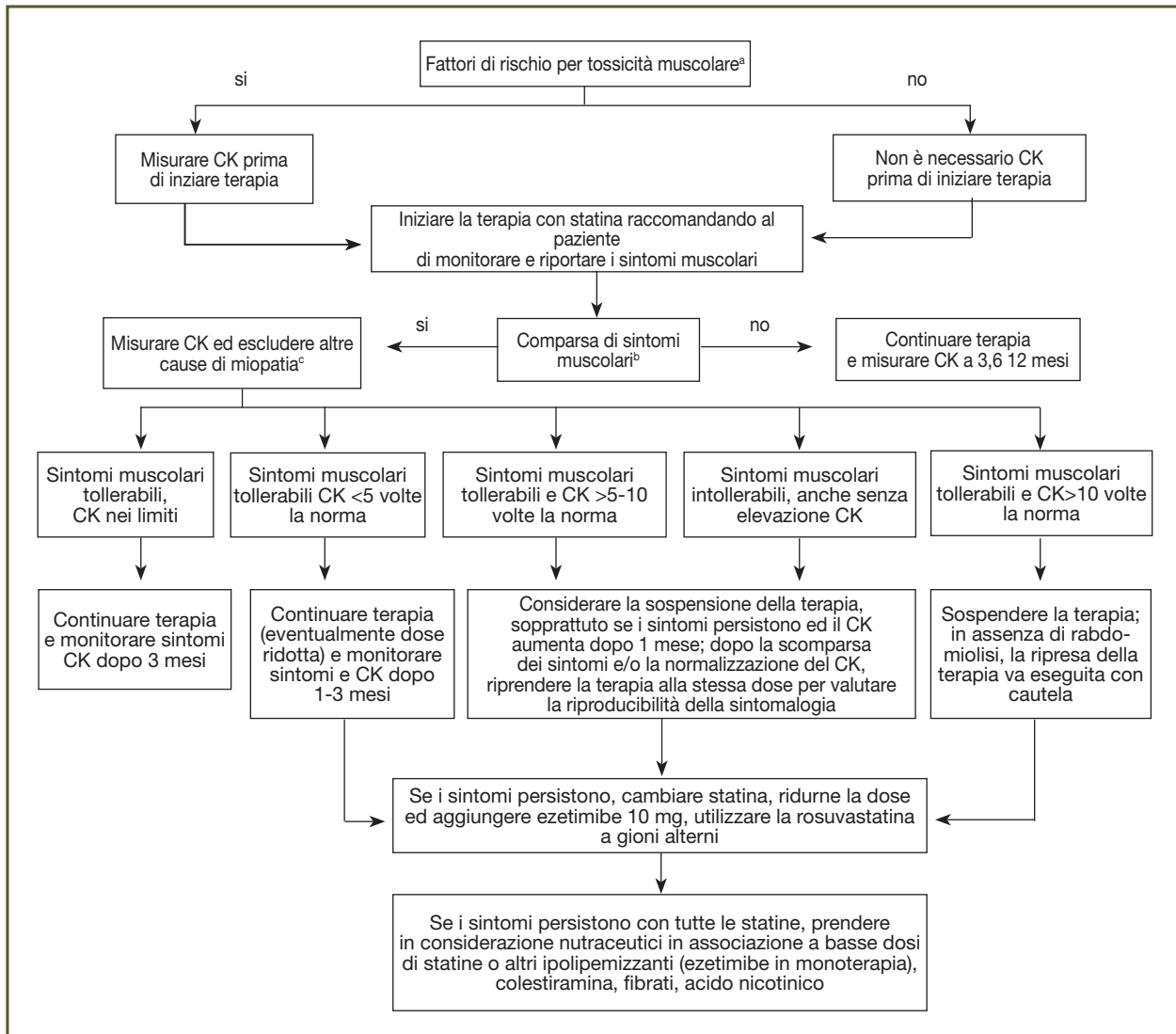
*Come eseguire il monitoraggio della terapia con statine con riguardo alla sicurezza?*

La terapia con statine alle dosi standard è sicura nella maggior parte dei pazienti. Le statine non aumentano il rischio di cancro. Sebbene le statine si siano dimostrate sicure nei pazienti con steatoepatite non alcolica (NASH) o epatopatia cronica stabile, è raccomandabile cautela nell'uso delle statine in questi pazienti.

In corso di terapie con statine ad alta potenza (atorvastatina 40-80 o rosuvastatina 10-40 mg), i tassi di incidenza di miopatia grave e di segni di epatotossicità (aumento delle transaminasi) sono pari allo 0,1% e all'1,3%,

rispettivamente. La simvastatina alla dose di 80 mg mostra un'incidenza più elevata (0,6%) di miopatia grave o rhabdmiolisi. La maggior parte degli episodi di miopatia si verifica entro i primi 6 mesi di terapia. Il

dosaggio della CPK dovrebbe essere eseguito prima di iniziare la terapia con statine e poi al 3°, al 6° e 12° mese di terapia. Il dosaggio delle AST, ALT,  $\gamma$ GT, ALP, deve essere effettuato prima di iniziare la tera-



ASPETTI TERAPEUTICI

**Figura 4** - Algoritmo per il monitoraggio degli eventi avversi muscolari in corso di terapia ipolipemizzante. a) I fattori in grado di favorire la tossicità muscolare da statine sono: l'età avanzata e la fragilità, la ridotta dimensione corporea, l'insufficienza renale anche lieve, le patologie infettive, l'ipotiroidismo non trattato, gli altri farmaci in grado di interagire con le statine, l'abuso di alcol, il periodo post-operatorio. b) I sintomi tipici della miopatia da statine sono: la mialgia e la debolezza muscolare (generalmente ad interessamento bilaterale e con coinvolgimento dei muscoli prossimali), i crampi muscolari notturni (muscoli arti inferiori), l'astenia e il malessere generale di tipo pseudo-influenzale. c) Altre cause di elevati livelli di CK sono: l'attività fisica intensa, i traumi e le cadute, l'ipotiroidismo, le infezioni, le intossicazioni, le poliomiositi e dermatomiositi, l'abuso di alcol e di altre sostanze (cocaina, amfetamine).



pia con statine, al 6°-8° mese se la terapia resta stabile, e quindi annualmente.

È raccomandabile misurare gli enzimi epatici ogni volta che si apporta un cambiamento alla dose di statina. La terapia deve essere interrotta in caso di incremento dei valori delle transaminasi >3x i limiti superiori della norma.

Le statine devono essere interrotte o non adoperate in caso di diagnosi di epatopatia acuta o di insufficienza epatica avanzata. È poco probabile che incrementi isolati del valore della  $\gamma$ GT siano associati alla terapia con statine.

La *Figura 4* riporta un algoritmo per la gestione degli eventi avversi muscolari in corso di terapia con statine.

### QUESITO CLINICO 10

*Come comportarsi in caso di intolleranza alla terapia ipolipemizzante?*

Nei pazienti sicuramente intolleranti alle statine può essere raccomandato:

- 1) sostituire la statina;
- 2) ridurre il dosaggio associando l'ezetimibe;
- 3) somministrare a giorni alterni statine a emivita più lunga (ad esempio rosuvastatina);
- 4) usare l'associazione acido nicotinico + laropirant;
- 5) utilizzare i nutraceutici sia in monoterapia, sia in associazione alle statine.

Le *Figure 3* e *4* riportano alcune specifiche indicazioni per gestire le intolleranze alla terapia ipolipemizzante nelle diverse forme di dislipidemie.

## Il problema della aderenza alla terapia

### Premesse

1. A differenza della *compliance* che esprime prevalentemente l'adesione passiva del paziente alle prescrizioni del medico, l'aderenza rappresenta invece una partecipazione attiva, quasi un'alleanza, tra medico e paziente al fine di ottenere il migliore risultato clinico.
2. Il fenomeno della mancata aderenza alle indicazioni terapeutiche costituisce un problema non secondario degli interventi di prevenzione cardiovascolare. Le misure preventive dispiegano, infatti, i loro effetti favorevoli in un arco di tempo decisamente più lungo rispetto alle terapie di fase acuta e richiedono quindi che il paziente assuma i farmaci in modo continuativo e nelle dosi dimostrate efficaci negli studi clinici. La mancata aderenza diventa così un fattore di rischio aggiuntivo, spesso non adeguatamente valorizzato.
3. In genere il paziente è considerato aderente al trattamento se assume più dell'80% del farmaco prescritto, "parzialmente aderente" se assume dal 20 al 70% e "non-aderente" se assume

Tabella 9 - Fattori associati a mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche.

Correlati al paziente	Correlati alla condizione clinica	Correlati alla terapia	Correlati al sistema sanitario	Correlati al sistema socioeconomico
<b>Età avanzata</b>	Patologia cronica	Elevata frequenza delle somministrazioni	Ridotta autorevolezza del medico prescrittore	Bassa scolarità
<b>Sesso femminile</b>	Comorbidità multiple			Assenza di coniuge
<b>Deficit cognitivi, visivi, acustici</b>		Elevato numero di farmaci	Inadeguatezza dell'informazione sulla patologia e sui farmaci	Reddito ridotto
<b>Depressione</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia non valutabile</li> <li>• Effetti collaterali               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Target terapeutico mal definito</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incertezza circa la durata del trattamento</li> <li>• Tempo limitato dedicato al paziente</li> <li>• Cadenza dei follow up</li> </ul>	Necessità di partecipazione alla spesa sanitaria

meno del 20%. La mancata aderenza è un fenomeno diffuso tra i pazienti con fattori di rischio o patologie cardiovascolari. Il fenomeno interesserebbe oltre il 50-60% dei pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria e il 30-40% di quelli in prevenzione secondaria (53).

4. Le cause della mancata aderenza sono molteplici (*Tabella 9*) e possono essere correlate alle condizioni sociosanitarie del paziente, alle caratteristiche della patologia da cui è affetto o dalla organizzazione del sistema sanitario. I dati dello studio STAR hanno inoltre indicato che anche la prescrizione di dosaggi molto elevati di statina può essere causa di ridotta aderenza alla terapia (76% di aderenza con rosuvastatina 20 mg e 41% con atorvastatina 80 mg).
5. Nel Lazio è stato osservato un elevato tasso di interruzione del trattamento con statine che va dal 25% entro i primi 3 mesi dalla dimissione dopo una sindrome coronarica acuta (54, 55), al 40% dopo un anno da un ictus (56), al 50% entro un anno dalla prima prescrizione in una popolazione di pazienti con DM afferenti a strutture ambulatoriali (57).

#### QUESITO CLINICO I

*Come possiamo migliorare l'aderenza alla terapia nella pratica clinica?*

Nella pratica clinica la misura dell'aderenza al trattamento è effettuata in genere mediante l'intervista diretta del paziente, al quale viene chiesto quali farmaci assuma effettivamente in un determinato periodo di tempo. Questa valutazione è soggettiva e largamente condizionata dalla qualità del rapporto medico-paziente,

**Tabella 10 - Scala di Morisky per valutare l'aderenza alla terapia farmacologica.**

1.	Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
2.	È occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci?
3.	Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
4.	Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 ed ogni risposta negativa di 1. I pazienti con punteggio 0-2 sono considerati non-aderenti: quelli con punteggio 3-4 sono considerati aderenti.

con una possibile sovrastima del 20-30% della reale assunzione di farmaci. In genere, una domanda diretta può non fornire valutazioni accurate, specie se la risposta prevista è chiusa (*"lei assume sempre i farmaci come le ho prescritto?"*). Al contrario, invece, i problemi di non aderenza si possono meglio identificare con l'impiego di questionari, somministrati direttamente, come la scala di Morisky (*Tabella 10*). Alcuni sistemi di gestione informatizzata delle cartelle cliniche consentono di monitorare l'aderenza alla terapia.

Diverse tipologie di intervento sono state proposte per migliorare l'aderenza dei pazienti alle terapie farmacologiche correttamente prescritte e caratterizzate da un impatto prognostico certo. Alcuni di questi interventi appaiono di particolare complessità e quindi non sono proponibili nella pratica clinica. Anche gli interventi isolati, di natura formativa o comportamentale, non sono in grado di ottenere significativi risultati.

Pertanto le strategie che possono essere raccomandate per la pratica clinica sono:

1. Intervento sulla prescrizione, con semplificazione e modifica di posologie e dosaggi dei farmaci.
2. Interventi per migliorare la comunicazione medico-paziente.

La semplificazione della posologia è rite-

nuta un intervento particolarmente efficace, soprattutto nei casi in cui si passi da due o più somministrazioni quotidiane ad una singola dose di farmaco. Tale intervento ha comportato in diversi studi un miglioramento dell'aderenza di entità compresa tra il 10% e il 30%. Questa strategia avrebbe particolare efficacia soprattutto in ambito di prevenzione primaria, in cui il numero di medicinali prescritti è relativamente contenuto.

La adeguata comunicazione tra medico e paziente (ad es. la formulazione di prescrizioni scritte chiare ed esaurienti, la verifica della loro corretta comprensione) rappresenta un altro elemento di rilievo nel condizionare l'effettiva aderenza terapeutica. Solo incontri clinici di durata congrua, con attenzione ai contenuti comunicativi, seguiti da follow-up ravvicinati, sembrano in grado di ottenere un effettivo miglioramento dell'aderenza.



## Bibliografia

1. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoprotein-an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med.* 1967; 276: 34-43, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281.
2. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, et al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinemias. *Bull WHO.* 1970; 43: 891-915.
3. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study *Lancet.* 1977; 7: 965-658.
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986; 232: 34-47.
5. Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J Lipid Res.* 1984; 15: 1450-1461.
6. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995; 16: 333: 1301-1307.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the 4S. *Lancet.* 1994; 344: 1983-1989.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye La, et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE). The effect of pravastatin on coronary events after MI in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1001-1009.
9. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1349-1357.
10. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366: 1267-1278.
11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.
12. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 227-239.
13. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
14. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009; 25: 567-579.
15. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *EurHeart J.* 2011; 32: 1345-1361.
16. Battaggia A, Giustini E, SIMG, Comitato Nazionale Clinical Governance. Progetto ASCO. Linee guida sulla gestione della dislipidemia in medicina generale. 2010; <http://www.progettoasco.it>
17. AIFA. Nota 13. Determinazione 6 giugno 2011 (GU 15 luglio 2011, n. 163).
18. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density li-

- poprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
19. Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1009-1017.
  20. Arca M, Vega GL, Grundy SM. Hypercholesterolemia in post-menopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA.* 1994; 271: 453-459.
  21. Barnett JB, Woods MN, Lamoni-Fava S, et al. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 776-782.
  22. Allison MA, Manson JE, Langer RD, et al. Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause.* 2008; 15: 639-647.
  23. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Col Cardiol.* 2010; 56: e50-103.
  24. De Bacquer D, De Backer G. Electrocardiographic findings and global coronary risk assessment. *Eur Heart J.* 2002; 23: 268-270.
  25. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 569-572.
  26. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, et al. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 53-58.
  27. Greenland P, Graziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349: 465-473.
  28. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: The St. James Women Take Heart Project. *Circulation.* 2003; 108: 1554-1559.
  29. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness. A systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2007; 115: 459-467.
  30. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiography.* 2008; 21: 93-111.
  31. Ankle Brachial index Collaboration. Ankle Brachial Index combined with Framingham risk Score to predict cardiovascular events and mortality. A Meta-Analysis. *JAMA.* 2008; 300: 197-208.
  32. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2. Linee guida e raccomandazioni. 2011; Formazione & Informazione Medica, Torino.
  33. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World heart federation; International atherosclerosis society; and International association for the study of obesity. *Circulation.* 2009; 120: 1640-1645
  34. Deshmukh M, Lee HW, McFarlane SI, Whalley-Connell A. Antihypertensive medications and their effects on lipid metabolism. *Curr Diab Rep.* 2008; 8: 214-220.
  35. Jukema JW, van der Hoorn JW. Amlodipine and atorvastatin in the atherosclerosis: a review of the potential of the combination therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5: 459-468.
  36. American Heart Association Nutrition Committee; Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006; a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006; 114: 82-96.
  37. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1483-1492.

38. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 2013-2020.
39. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2525-2532.
40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207.
41. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 25; 377: 2181-2192.
42. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2078-2087.
43. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1-14.
44. Gerdts E, Rossebø AB, Pedersen TR, et al. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). *Am J Cardiol*. 2010; 106: 1634-1639.
45. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563-1574.
46. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849-1861.
47. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2255-2267.
48. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369: 1090-1098.
49. Poli A, Marangoni F, Volpe R, et al. Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18: S1-S16.
50. De Nitto S, Gaddi AV, Volpe R, et al. Proteine della soia: effetti metabolici e ruolo nella prevenzione cardiovascolare. Pacini Ed, 2010.
51. Volpe R, Niittynen L, Korpela R, et al. Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolemia. *Br J Nutr* 2001; 86: 233-239.
52. Stefanutti C, Mazza F, Vivencio V, et al. Combined treatment with DiflStat and diet reduce plasma lipid indicators of moderate hypercholesterolemia more effectively than diet alone: a randomized trial in parallel groups. *Lipids*. 2009; 44: 1141-1148.
53. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-3035.
54. Colivicchi F, Guido V, Ficili S, et al. Withdrawal of statin therapy is associated with an adverse outcome after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2004; 25 (suppl): 49.
55. Colivicchi F, Tubarom, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes, *Int J Cardiol* (2010), doi:10.1016/j.ijcard.2010.07.006.
56. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38: 2652-2657.
57. Colivicchi F, Uguccioni M, Ragonese M, et al. Cardiovascular risk factor control among diabetic patients attending community-based diabetics care clinics in Italy. *Diab Res Clin-Prac*. 2007; 75: 176-183.
58. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (3):CD004371.



*La pubblicazione e la diffusione del supplemento  
è resa possibile grazie al contributo incondizionato di AstraZeneca*

