

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"> • Colesterolemia totale, colesterolo LDL (formula di Friedewald), colesterolemia HDL, trigliceridemia (aspetto del siero e classificazione di Fredrickson). |
| 2. Identificazione delle principali forme secondarie, dosaggio apolipoproteina B, creatininemia, es urine, glicemia, curva da carico orale di glucosio, TSH, transaminasi, fosfatasi alcalina, γ GT, bilirubinemia <ul style="list-style-type: none"> • Indagine farmacologica. • Valutazione delle abitudini alimentari e dello stile di vita. |
| 3. Esecuzione di esame clinico mirato <ul style="list-style-type: none"> • Ricerca di xantomi (tendinei, piani, eruttivi) o xantelasmi, di epatomegalia o di presenza di arteriosclerosi subclinica (IMT, ABI). |
| 4. Indagine familiare <ul style="list-style-type: none"> • Ricerca di anamnesi positiva per eventi cardiovascolari precoci nei familiari di 1° grado e studio della dislipidemia nei familiari affetti (costruzione di alberi). |
| 5. Valutazione dei fattori di rischio non lipidici <ul style="list-style-type: none"> • Età, sesso, ipertensione, fumo, diabete, obesità addominale, familiarità per malattia vascolare. |
| 6. Stratificazione del rischio cardiovascolare <ul style="list-style-type: none"> • 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. |

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 estrogeni, i progestinici - 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.

| Ipertrigliceridemia |
|--|
| Diabete mellito, sindrome metabolica, obesità, sindrome nefrosica, glicogenosi, lipodistrofia, epatopatie, malattie autoimmuni, diuretici, estrogeni, glucocorticoidi, beta bloccanti, abuso di alcol, farmaci antiretrovirali |
| Ipercolesterolemia |
| 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.

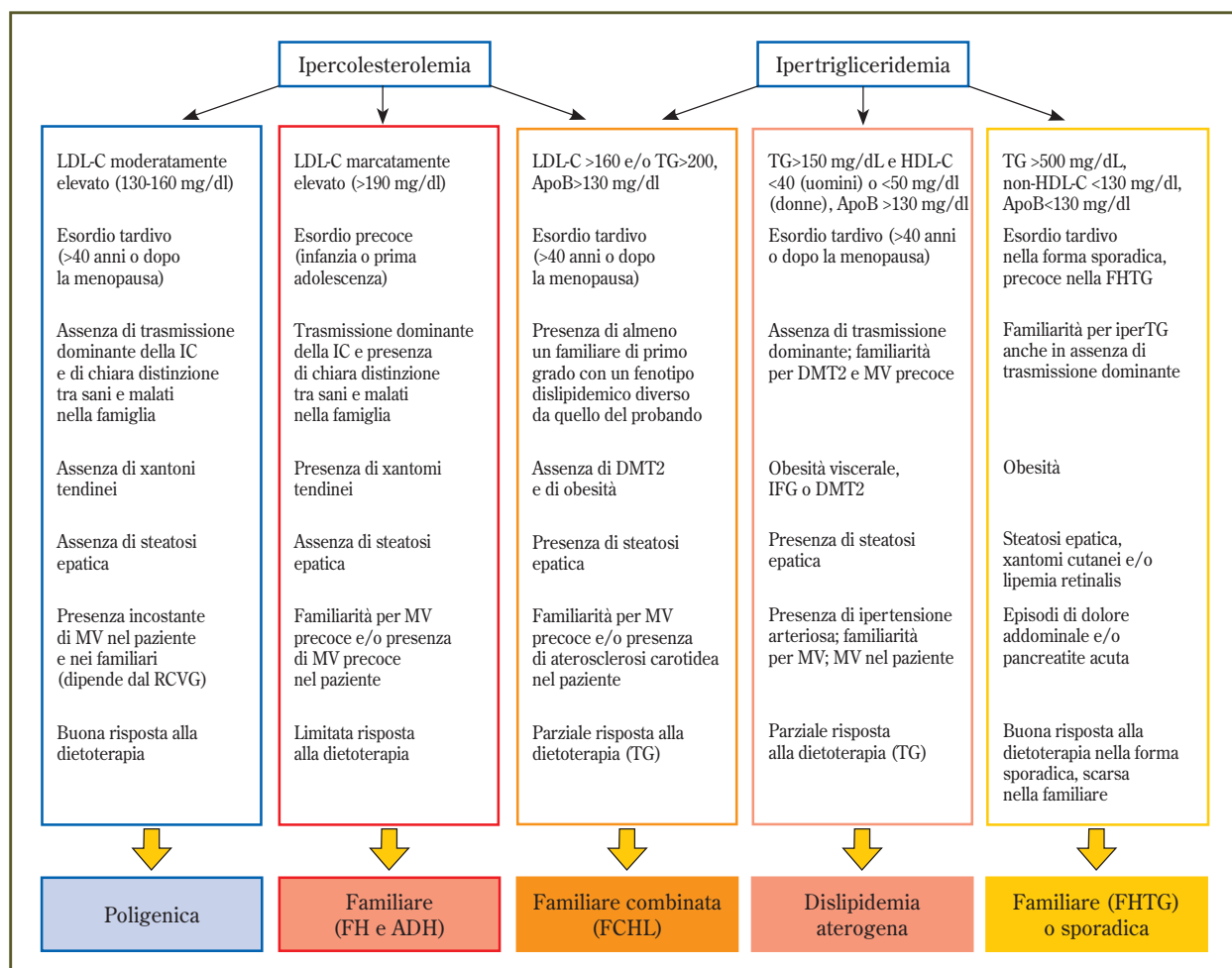


Figura 1 - Principali criteri diagnostici delle più comuni forme di dislipidemia primitiva (IC, ipercolesterolemia; MV, malattia vascolare; RCVG, rischio cardiovascolare globale; DMT2, diabete di tipo 2; IFG, alterata glicemia a digiuno; FHTG, ipertrigliceridemia familiare).

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^a-3^a decade negli uomini e 4^o 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 genetica-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 ≥ 190 mg/dl;
- in età prepubere: LDL-C ≥ 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"> • Età • Sesso maschile • Fumo • Ipertensione arteriosa • Diabete mellito (di tipo 1 e di tipo 2) • Presenza di malattia vascolare anche asintomatica (ad es. aumento IMT carotideo) • Presenza di segni di danno renale (microalbuminuria e/o GFR <60 ml/min) |
| Fattori di rischio minori |
| <ul style="list-style-type: none"> • Menopausa • Familiarità per malattia vascolare precoce • Ridotti livelli di HDL-C (<40 mg/dl negli uomini, <50 mg/dl nelle donne) |

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 ≥ 126 mg/dL o glicemia 2 ore dopo un test da carico orale con 75 g di glucosio ≥ 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 ≥ 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 minutata, 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).

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 ≥ 135 mmHg e diastolica ≥ 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 ≥ 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*.