

Anno 7 • Supplemento 1 • 2010

# Atherosclerosis Update

Aggiornamento sulla Fisiopatologia e Terapia delle Malattie Cardiovascolari

RIVISTA UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA E CLINICA SPERIMENTALE (SITeCS)

*EDITORE RESPONSABILE*

A. L. CATAPANO

DOCUMENTO DI CONSENSO  
SITeCS

La diagnosi  
delle principali  
dislipidemie  
familiari  
in medicina  
generale

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl  
**EDMES**  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



# Atherosclerosis Update

Aggiornamento sulla Fisiopatologia e Terapia delle Malattie Cardiovascolari  
RIVISTA UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA E CLINICA SPERIMENTALE (SITeCS)



Anno 7 • Supplemento 1 • 2010

## Editore

A.L. Catapano (Milano)

## Comitato Editoriale

G. Borghi (Bologna)  
O. Brignoli (Brescia)  
R. Fellin (Ferrara)  
A. Mezzetti (Chieti)  
A. Poli (Milano)

## Redazione

P.zza Bernini, 6 - 20133 Milano  
Tel. 02.26681313 - 02.50318302  
Fax 02.26681107

Registrazione  
Trib. di Milano n. 344  
del 4/6/2008

Direttore responsabile  
P.E. Zoncada

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl  
**EDIMES**  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA  
Via Riviera, 39 • 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 r.a. • Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

# Sommario

## La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale

DOCUMENTO DI CONSENSO  
SOCIETÀ ITALIANA TERAPIA SPERIMENTALE  
E CLINICA (SITeCS)

A.L. CATAPANO<sup>1</sup>, G. MEDEA<sup>2</sup>, A. FILIPPI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ordinario di Farmacologia, Direttore Centro Studi  
Aterosclerosi, Dipartimento Farmacologia Università di Milano;

<sup>2</sup>Responsabile Area Metabolica SIMG;

<sup>3</sup>Responsabile Area CV SIMG



# Atherosclerosis Update

**Aggiornamento alla  
Fisiopatologia e Terapia delle  
Malattie Cardiovascolari**

---

## NORME REDAZIONALI

---

### Publicità/Abbonamenti

Edizioni Internazionali srl  
Div. 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

Atherosclerosis Update è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i Cardiologi e i Medici Generici con l'intenzione di rendere più facilmente e rapidamente disponibile la mole sempre crescente di informazioni pubblicate su argomenti di stretta pertinenza dell'oncologia medica. Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli in maniera esaustiva:

- opinioni di esperti qualificati sui più recenti progressi in cardiologia in forma chiara, aggiornata e concisa;
- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza pertinenti gli interessi culturali degli specialisti interessati;
- confronti di opinioni su controversie in oncologia medica.

### Norme redazionali

- Il manoscritto dovrà pervenire battuto a macchina doppio spazio con pagine a numerazione araba progressiva. Saranno ben accetti anche articoli corredati da dischetto preparato con programmi Word IBM compatibili (nel caso venga inviato il dischetto questo dovrà contenere sul frontespizio le indicazioni del programma impiegato nella preparazione).
- L'Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di «Copyright» qualora riproduca nel testo tabelle, fi-

gure, 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 manoscritto dovrebbe seguire nelle linee generali la seguente traccia:
  - Titolo
  - Introduzione
  - Corpo dell'articolo
  - Sintesi conclusiva
  - Ringraziamenti
  - Bibliografia
  - Legende delle figure
  - Figure
  - Tabelle

### Titolo

Conciso, ma informativo ed esauriente.  
Nome, Cognome degli AA, Istituzione di appartenenza senza abbreviazioni.  
Nome, Cognome, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail dell'Autore cui andrà indirizzata la corrispondenza.

### Introduzione

Concisa ed essenziale, comunque tale da rendere in maniera chiara ed esaustiva lo scopo dell'articolo.

### Corpo dell'articolo

Contenuto in non più di 20-25 cartelle dattiloscritte, doppio spazio, dovrà rendere lo stato dell'arte aggiornato dell'argomento trattato. Le citazioni bibliografiche, essenziali ma aggiornate (non con i nomi degli AA. ma con la numerazione corrispondente alle voci della bibliografia) dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Lo stile nella stesura della bibliografia dovrebbe essere conforme a quello adottato da Index Medicus (ultima edizione).

### Sintesi conclusiva

Concisa, chiara e tale da far risaltare i punti salienti dell'articolo, con l'aggiunta, ove compatibile, dell'opinione personale degli AA.

### Ringraziamenti

Riguarda persone e/o gruppi che, pur non avendo dignità di AA., meritano comunque di essere citati per il loro apporto alla realizzazione dell'articolo.

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl

Divisione EDIMES - Edizioni Medico Scientifiche Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it

# La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale

A.L. CATAPANO, G. MEDEA, A. FILIPPI

<sup>1</sup>Ordinario di Farmacologia, Direttore Centro Studi Aterosclerosi, Dipartimento Farmacologia Università di Milano; <sup>2</sup>Responsabile Area Metabolica SIMG; <sup>3</sup>Responsabile Area CV SIMG

## LA RILEVANZA DEL PROBLEMA IN MEDICINA GENERALE

Riprendendo la definizione proposta dall'AlFA e riportata nella nota 13, "le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Ad oggi non so-

no presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici".

Le dislipidemie familiari sono quindi caratterizzate da un elevato rischio per coloro che ne sono affetti e necessitano quindi di essere identificate il più precocemente possibile in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci.

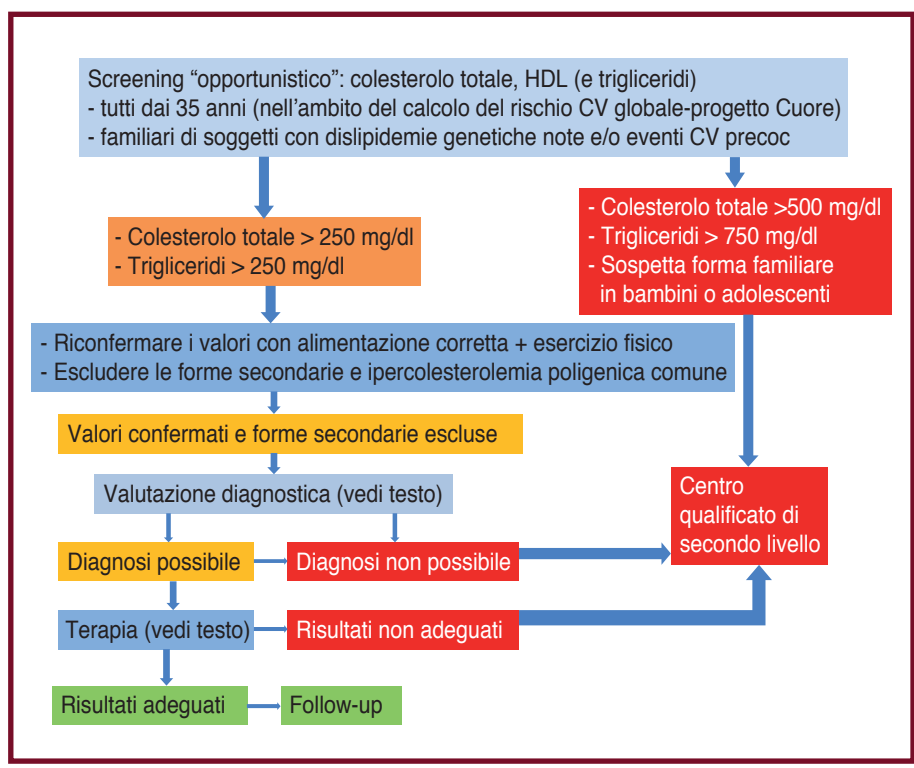


FIGURA 1  
Flow-Chart.

La prevalenza globale di queste forme è dell'1,4% circa; ogni Medico di Medicina Generale dovrebbe quindi individuare circa 14 pazienti con dislipidemia familiare ogni 1.000 assistiti. Generalmente, però, il riconoscimento di queste forme è largamente inferiore all'atteso; le principali cause sembrano essere:

- a) il basso livello di "sospetto diagnostico" di fronte ad alcune forme di dislipidemia;
- b) l'oggettiva difficoltà nel diagnosticare alcune dislipidemie familiari.

Questo problema ha particolare rilevanza in quanto l'elevato rischio cardiovascolare interessa soggetti giovani o relativamente giovani, che risulterebbero a basso rischio se valutati solo in base alle carte/algoritmi di rischio italiani.

Il riconoscimento di forme familiari è quindi indispensabile per consentire un adeguato trattamento in base all'attuale normativa AIFA. Per questo motivo la SITeCS ha ritenuto opportuno realizzare questo documento sintetico con l'obiettivo di fornire alla medicina generale uno strumento pratico che possa agevolare il riconoscimento e la gestione delle dislipidemie familiari.

Una flow-chart riassuntiva dell'attività del MMG è riportata nella *figura 1*.

### LE PRINCIPALI DISLIPIDEMIE

Le principali dislipidemie sono elencate in *tabella 1*.

**TABELLA 1** Principali dislipidemie primitive\*.

Tipo di dislipidemia	Lipidi elevati mmol/L (mg/dL)	Segni clinici
<b>Ipercolesterolemia pura</b>		
Ipercolesterolemia poligenica comune	CT 6,5-9,0 (250-350)	Forma molto comune In genere asintomatica fino a comparsa di malattia vascolare; xantomi assenti
Ipercolesterolemia familiare Forma eterozigote	CT 7-13 (275-500)	Forma con prevalenza 1/500 circa. Elevato rischio di cardiopatia ischemica in età media; xantomi presenti nell'adulto
Forma omozigote	CT >13 (>500)	Forma con prevalenza 1/1.000.000 Malattie vascolari e xantomi e nell'infanzia
<b>Ipertrigliceridemia pura</b>		
Ipertrigliceridemia familiare	TG 2,8-8,5 (250-750)	Forma con prevalenza 1/1.000 circa. Possibile rischio aumentato di vasculopatie; rischio di pancreatite
Deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo CII	TG >8,5 (>750) (plasma lattescente)	Forma con prevalenza 1-2/1.000.000 circa Possibile associazione con pancreatite ed epatosplenomegalia
<b>Ipertrigliceridemia + Ipercolesterolemia</b>		
Iperlipidemia familiare combinata	TG 2,8-8,5 (250-750) CT 6,5-13,0 (250-500)	Molto comune con prevalenza 1/100 circa. Rischio elevato di cardiopatia ischemica; la forma familiare può manifestarsi anche con aumento isolato di TG o di LDL-colesterolo

\*Per quanto non frequente (<1:10.000) è opportuno considerare anche la disbetalipoproteinemia in quanto citata dalla nota 13 AIFA; per i criteri diagnostici vedi dopo.

## LO SCREENING

Nella pratica attuale della medicina generale l'individuazione delle forme familiari può avvenire in solo in modo opportunistico (riscontro a seguito di contatti richiesti dal paziente per i motivi più diversi), dato che procedure di screening attivo (richiamo attivo dei soggetti da valutare) non è ancora compatibile con le risorse disponibili (personale di studio, modalità di pagamento delle prestazioni, ecc.).

La medicina d'opportunità non è però necessariamente una medicina affidata al caso: l'elevato numero di contatti con la gran parte della popolazione assistita nel corso di pochi anni permette un approccio sistematico ed efficace a questo problema semplicemente applicando quanto già previsto dalle linee guida come normale buona pratica clinica.

Riferendoci alla realtà italiana, la valutazione dei livelli lipidici (colesterolo totale e HDL) è necessaria per stimare il rischio CV globale con l'algoritmo del progetto Cuore e questa procedura è possibile, per le caratteristiche dell'algoritmo stesso, dai 35 anni per uomini e donne.

Questa età consente un'identificazione relativamente precoce delle forme familiari. Ricordiamo inoltre che, indipendentemente dall'età, vanno valutati i familiari dei pazienti con eventi CV precoci (convenzionalmente prima dei 55 e dei 65 anni rispettivamente per uomini e donne) o con diagnosi di dislipidemia familiare.

L'attuazione sistematica di tutto ciò, sfruttando gli incontri "occasionali" con i pazienti sarebbe sufficiente per identificare la quasi totalità delle forme familiari.

## IL PRIMO CONTATTO CON IL PAZIENTE

Sono facilmente riconoscibili/ipotizzabili in base ai soli valori di colesterolo e trigliceridi (sempre da riconfermare almeno una volta):

- l'*ipercolesterolemia familiare omozigote*
- il *deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo C II*.

Queste forme comportano rischio particolarmente elevati per i pazienti e richiedono terapie spesso complesse, per cui devono essere indizzate direttamente a centri di secondo livello.

Negli altri casi la diagnosi è più difficoltosa; per questo motivo sembra opportuno mantenere una bassa soglia per l'*iniziale sospetto diagnostico: riscontro (nell'adulto) almeno una volta di colesterolo totale >250 mg/dl e/o di trigliceridi >250 mg/dl*.

Una volta riscontrati i valori sopra riportati è necessario (normale "buona pratica clinica") riconfermare il profilo lipidico completo dopo un periodo di dieta adeguata (allegato A), riduzione di un eventuale eccesso ponderale e lo svolgimento di un'attività fisica regolare. È inoltre necessaria l'indagine anamnestica familiare (eventi CV precoci e dislipidemie) e, se opportuno, l'esclusione di forme secondarie (allegato B).

## LA DIAGNOSI

A questo punto potremo diagnosticare il tipo di dislipidemia.

### ***Ipertrigliceridemia familiare***

*Criteri diagnostici:* conferma dei valori elevati di trigliceridi nel paziente e almeno in un familiare di primo grado.

### ***Ipercolesterolemia familiare eterozigote***

Questa malattia genetica è in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL.

Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. Possiamo quindi utilizzare diversi strumenti diagnostici; ovviamente non dobbiamo utilizzarli necessariamente tutti contemporaneamente, ma in caso di dubbio la valutazione con più strumenti è sicuramente utile.

*Criteri diagnostici nota 13 AIFA:*

- Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl più
- Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del paziente.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:

- Presenza di xantomatosi tendinea nel paziente oppure
- un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi.

*Criteri diagnostici consigliati da SITeCS  
"a punteggio" MEDPED  
Vedi allegato C.*

#### *Criteri diagnostici genetici*

L'analisi genetica permette di ottenere una indicazione certa della presenza di questa forma familiare.

I principali geni che possono correntemente essere analizzati che portano al fenotipo della ipercolesterolemia familiare riguardano quelli codificanti per il recettore delle LDL, apo B e PCSK9. Queste analisi possono essere svolte solo in centri altamente specializzati sono rimborsabili attraverso il SSN.

Naturalmente i valori di riferimento per il colesterolo LDL varia con l'età dei pazienti (vedi allegato D).

Si ricorda che una volta posta la diagnosi d'ipercolesterolemia familiare è necessario accertare lo stato cardiovascolare del paziente (allegato E).

#### **Iperlipemia familiare combinata**

Si tratta della forma familiare più frequente, anche se troppo spesso misconosciuta. È un'espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL; l'eziologia non è stata ancora chiarita e non vi sono criteri univoci per la diagnosi.

Riportiamo i principali criteri diagnostici di riferimento.

#### *Criteri diagnostici nota 13 AIFA*

- Colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più
- Documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli).

Oppure in assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia è *fortemente* sospetta

in presenza anamnestica o clinica o strumentale di *arteriosclerosi precoce*.

È indispensabile per la validità della diagnosi di *iperlipidemia combinata familiare*:

- Escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.
- Escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci).

#### *Criteri diagnostici proposti dal gruppo di lavoro SITeCS*

È necessaria la presenza di

- riscontro nel paziente di dislipidemia a fenotipo variabile (variazione nel tempo, a parità di condizioni cliniche, dei livelli d'ipercolesterolemia, d'ipertrigliceridemia, di colesterolo HDL; si esclude quindi il riscontro ipercolesterolemia pura e ipertrigliceridemia pura);
- almeno un familiare con fenotipo variabile (vedi sopra) e/o almeno un familiare con eventi CV precoci (compresa la patologia aterosclerotica periferica e le procedure di rivascularizzazione) e/o
- rapporto colesterolo LDL/apoB <1,3.

#### **Disbetalipoproteinemia familiare**

È una patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote.

#### *Criteri diagnostici nota 13 AIFA fatti propri del gruppo di lavoro*

- Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi più
- Presenza di banda larga (broad band alla elettroforesi).

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi,
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

#### **Ipercolesterolemia poligenica comune**

Anche se non può essere considerata strettamente una forma familiare, l'ipercolesterolemia poligenica comune è molto frequente e deve essere quindi presa in considerazione nella



diagnosi differenziale. Per questo motivo se ne riportano le caratteristiche principali

Si tratta di una forma frequente, caratterizzata da aumentato rischio CV verosimilmente dovuta alla contemporanea presenza di un genotipo suscettibile, di fattori alimentari e ambientali favorenti.

Non sono disponibili criteri diagnostici specifici. Nell'ottica della tutela della salute del paziente in medicina generale si pone il problema dell'eventuale trattamento di un soggetto con ipercolesterolemia che non rientra nella categoria ad alto rischio in base alla normativa AIFA.

In questa situazione la SITeCS propone la seguente strategia:

- riscontro d'ipercolesterolemia,
- modifiche dello stile di vita,
- esclusione delle forme secondarie,
- esclusione dell'ipercolesterolemia familiare e dell'iperlipemia mista familiare,
- valutazione del rischio CV globale, se alto rischio terapia secondo note AIFA, se non alto rischio (<10%) valutare il percentile di LDL (allegato E), se  $\geq 95\%$  valutare la presenza di danno d'organo valutando rapporto PAS caviglia/braccio\*, se rapporto  $< 0,9$  è presente arteriopatia obliterante periferica, il paziente è ad alto rischio ed è suscettibile a terapia in base a note AIFA e alle linee guida, se a rischio intermedio(10-20%), valutare la presenza d'organo come sopra indicato, oppure valutare la presenza di danno renale (GFR<60), oppure valutare la presenza di placche carotidee.

In questi ultimi due casi il paziente non rientra nella nota 13 ma la terapia dovrebbe essere considerata.

- Rapporto tra pressione arteriosa sistolica misurata alla caviglia (con minidoppler o, più semplicemente, con apparecchi validati per la misurazione della PA) e al braccio (tecnica usuale); se i polsi periferici non sono palpabili è probabile la presenza di patologia occlusiva e può essere indicata la conferma con ecodoppler arterioso.

### **INVIO A CENTRI DI SECONDO LIVELLO**

L'invio è indicato in caso di:

- non sia possibile la diagnosi nel setting lavorativo del MMG;
- permangano dubbi diagnostici dopo l'iter suggerito;
- si ipotizzino forme familiari non considerate nel presente documento;
- sia necessario il rilascio dell'esenzione ticket per patologia.

In quest'ultimo caso è necessario fornire al centro tutte le informazioni già disponibili: anamnesi familiare con eventuali esami; anamnesi personale del paziente con esami; nel caso siano necessari ulteriori accertamenti il centro provvederà autonomamente alla richiesta. La richiesta dovrebbe essere formulata in termini chiari; ad esempio "Dislipidemia: forma familiare? Nel caso si confermi l'iperlipidemia primitiva si richiede anche esenzione ticket".

**ALLEGATO A** Esempio di consigli dietetici

	<b>Cibi raccomandati</b>	<b>Cibi da assumere con moderazione</b>	<b>Cibi da evitare</b>
Cereali	Pane integrale, cereali a basso tenore di zuccheri e sale, cereali integrali da prima colazione, muesli, pasta, riso	Paste farcite (lasagne, tortellini di carne, ecc.)	Croissant, brioche
Latte e derivati; uova	Latte totalmente scremato, formaggi a bassissimo contenuto di grassi, formaggi freschi scremati, yogurt magro, bianco d'uovo, sostituti dell'uovo	Latte parzialmente scremato, formaggi a basso tenore di grassi (brie, camembert, feta, ricotta), yogurt parzialmente scremato, due uova intere alla settimana	Panna, mascarpone, formaggi grassi
Minestre	Consommé, minestre vegetali		
Pesce	Pesce bianco e azzurro (alla griglia, bollito, affumicato); evitare la pelle; tonno in scatola senz'olio	Pesce fritto in olio adatto (vedi grassi) Tonno in scatola sgocciolato	
Molluschi	Ostriche, pettine di mare	Cozze, aragoste, scampi	
Carni	Tacchino, pollo, vitello, selvaggina, coniglio, agnellino; (scartare la pelle del pollame); bresaola, prosciutto eliminando il grasso	Manzo magro, prosciutto, pancetta, agnello, insaccati di vitello, pollo o tacchino; fegato non oltre 2 volte al mese	Carni visibilmente grasse, salumi ed insaccati ad eccezione di quelli già elencati), pasticci di carne, paté, pelle del pollame
Grassi	Olio d'oliva, olio di mais, girasole, noci, margarine soffici (non idrogenate da oli mono o poli insaturi)		Burro, grasso di rognone, lardo, grassi da arrosto, olio di palma, olio di cocco, margarine dure, grassi idrogenati
Frutta e verdura	Ogni tipo di verdura fresca o surgelata, legumi (fagioli, piselli, lenticchie, ceci), granturco dolce, patate bollite o cotte con la buccia, qualsiasi tipo di frutta fresca o in scatola (non dolcificata)	Patate fritte o arrostiti o cotte con oli inadeguati (vedi grassi)	Verdure fritte in oli inadeguati (vedi grassi), croccantini di patate, stuzzichini o salatini in scatola
Dolciumi		Marzapane, torrone	Cioccolata, caramelle, barrette al cocco
Dolci	Sorbetti, gelatine, budini a base di latte scremato, insalate di frutta, meringa		Gelati, budini o dolci vari a base di creme o burro
Prodotti da forno		Paste e dolciumi preparati con margarine o oli insaturi	Paste, dolci, biscotti, snack e torte del commercio
Frutta secca		Noci, mandorle, nocciole, castagne, arachidi	Noci del Brasile, pistacchi

*continua*

segue **ALLEGATO A** Esempio di consigli dietetici

	<b>Cibi raccomandati</b>	<b>Cibi da assumere con moderazione</b>	<b>Cibi da evitare</b>
Bevande	The, caffè, acqua, bevande ipocaloriche	Alcolici*, bevande a base di cioccolato a basso contenuto di grassi	
Condimenti	Pepe, senape, erbe aromatiche, spezie	Condimenti da insalata a basso contenuto di grassi	Condimenti e salse grasse e salate, maionese

\*moderate quantità di alcol (es. mezzo/un bicchiere di vino al pasto) hanno un effetto protettivo nei confronti delle patologie CV.

- Occhio alla spesa: la buona alimentazione incomincia dagli acquisti.
- Andate a fare la spesa sempre a stomaco pieno: eviterete molte tentazioni suggerite dalla fame.
- Portate sempre la lista delle cose da acquistare.
- Non comperate nulla di cui siate golosi solo per "poterli offrire in caso di visita".
- Imparate a leggere le etichette dei prodotti alimentari.
- Consultate spesso la tabella sopra riportata.

**ALLEGATO B** Principali cause di dislipidemie secondarie

<b>Forma di dislipidemia</b>	<b>Cause</b>
<i>Ipercolesterolemia</i>	Epatopatie ostruttive Sindrome nefrosica
<i>Ipertrigliceridemia</i>	Alcool Diabete mellito Epatite acuta Farmaci: estrogeni, isotretinoina, beta bloccanti, glucocorticoidi, resine chelanti gli acidi biliari, tiazidi Gammopatie monoclonali: mieloma multiplo, linfomi Glicogenosi Gravidanza Insufficienza renale cronica Interventi di bypass ileale Lipodistrofia Lupus eritematoso sistemico Obesità Sepsi Stress
HDL ridotte	Farmaci: beta bloccanti, steroidi anabolizzanti Fumo di tabacco Malnutrizione Obesità

Nota: l'uso di beta-bloccanti e tiazidi deve essere valutato in base alle indicazioni cliniche ed al reale impatto sul metabolismo lipidico del singolo paziente (spesso modesto o assente).

**ALLEGATO C** Algoritmo per la diagnosi presuntiva di ipercolesterolemia familiare eterozigote

Storia familiare	Punteggio
Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado	1
Presenza di livelli di colesterolo-LDL superiori al 95° percentile nella parentela di 1° grado di età adulta (allegato E)	2
Figli di età inferiore ai 16 anni con livelli di colesterolo superiori al 95° percentili (allegato E)	2
Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2
Storia personale	
Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie coronariche	2
Presenza prematura (<55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
Esame fisico	
Xantoma	6
Arco corneale non senile	2
Risultati di laboratorio	
Colesterolo-LDL >320 mg/dL	8
Colesterolo-LDL 250-319 mg/dL	5
Colesterolo-LDL 193-249 mg/dL	3
Colesterolo-LDL 155-192 mg/dL	1
<b>VALUTAZIONE FINALE</b>	
punteggi >4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare	

**ALLEGATO D** 95° percentile di colesterolo-LDL in funzione dell'età

<b>MEDPED</b>	
<18 anni	135 mg/dL
18-40 anni	176 mg/dL
40-60 anni	195 mg/dL
>60 anni	202 mg/dL

**ALLEGATO E** Controllo dello stato cardiovascolare nel paziente con ipercolesterolemia familiare

Tutti i pazienti con ipercolesterolemia familiare devono essere sottoposti ad alcuni esami diagnostici che consentono di valutare la eventuale presenza e la gravità del danno vascolare nei diversi distretti arteriosi. Tra questi:

- Eco-doppler dei tronchi sovraortici (sempre).
- Elettrocardiogramma a riposo (sempre).
- Elettrocardiogramma da sforzo con cicloergometro o tappeto rotante in tutti i maschi di età >30 anni ed in tutte le femmine di età >40 anni (sempre).
- ECG dinamico, secondo Holter, per la valutazione della ischemia silente (in casi particolari su indicazione specialistica).
- Scintigrafia miocardica da sforzo o con stress farmacologico (in casi particolari su indicazione specialistica).
- Coronarografia (in casi particolari su indicazione specialistica).

## RIFERIMENTI DALLA NOTA 13 AIFA

Si riportano alcuni passaggi che possono essere utili per risolvere dubbi pratici e/o interpretativi

### **Dislipidemie familiari**

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica. Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia.

### **Avvertenza**

I centri specialisti, già identificati per le certificazioni, per le iperlipidemie possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

### **Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta**

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica.

Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, valori elevati della pressione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli; il fattore più importante è l'età, pertanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma, attraverso un sano stile di vita, è possibile mantenerlo a un livello favorevole.

La nuova nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale ma un valore decisionale basato sul RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con rischio  $\geq 20\%$  a 10 anni.

Le carte del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per la po-

polazione con età superiore a 70 anni. Ciò anche in assenza di una serie di studi specificatamente dedicati a questa fascia di età. Per tale motivo si ritiene che in questi casi la valutazione del rischio debba essere lasciata alla valutazione del singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

### **Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta**

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC).

La National Kidney Foundation, nello stabilire le Linee Guida per il trattamento dell'IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quella della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia.

Per pazienti adulti con IRC in stadio 5 (GRF  $< 15$  ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita, per livelli di trigliceridi  $\geq 500$  mg/dL con fibrati, per livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C  $< 100$  mg/dL, trigliceridi  $\geq 200$  mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C)  $\geq 130$  mg/dL.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici e con moderata IRC e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Viene raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione del filtrato glomerulare.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia.

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti consigliati dalla Carta del Rischio Cardiovascolare dell'ISS e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

Osservazioni SIMG: solo alcune diagnosi sono possibili in medicina generale (ipercolesterolemia

familiare, dislipidemia familiare combinata, disbeta-lipoproteinemia, ipertrigliceridemia), dato che esistono criteri clinici sufficientemente definiti per giungere ad una diagnosi; *queste forme rappresentano però la grande maggioranza delle dislipidemie familiari.*

L'invio ai centri, in caso di rispetto dei criteri diagnostici, non è obbligatorio, anche se è possibile (necessario in caso di dubbi diagnostici e/o di difficoltà terapeutiche).

## BIBLIOGRAFIA CONSIGLIATA

A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Dalya Marks, Margaret Thorogood, H. Andrew W. Neil, Steve E. Humphries. *Atherosclerosis*. 2003; 168: 1-14.

Linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) relative all'identificazione ed al trattamento delle dislipidemie nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. ([http://www.sisa.it/filez/\\_DOWNLOAD\\_%20-%204%20-%20download.pdf](http://www.sisa.it/filez/_DOWNLOAD_%20-%204%20-%20download.pdf))

Nomogram to Diagnose Familial Combined Hyperlipidaemia on the Basis of Results of a 5-Year Follow-Up Study. Mario J. Veerkamp, Jacqueline de Graaf, Jan C.M. Hendriks, Pierre N.M. Demacker, Anton F.H. Stalenhoef. *Circulation*. 2004; 109: 2980-2985.

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) [Executive summary]. Endorsed by National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. NIH Publication No. 01-3670, May 2001. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>

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) [Final Report]. National Institutes of Health. NIH Publication No. 02-5215 September 2002.

Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Scott M. Grundy; James I. Cleeman; C. Noel Bairey Merz; H. Bryan Brewer, Jr; Luther T. Clark; Donald B. Hunninghake\*; Richard C. Pasternak; Sidney C. Smith, Jr; Neil J. Stone; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.

**Nota 13.** Bollettino d'informazione sui farmaci Anno XIII, numero 6, 2006 pag 254.

Coronary Heart Disease: Reducing The Risk: A Worldwide View. Assmann, Gerd; Carmena, Rafael; Cullen, Paul; Fruchart, Jean-Charles; Jossa, Fabrizio; Lewis, Barr; Mancini, Mario; Paoletti, Rodolfo; for the International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease[Current Perspective], *Circulation* 1999; 100: 1930-1938.

**MedPed** (fonte algoritmo FH) <http://www.medped.org/who/>

Wierzbicki AS, Graham CA, Young IS, Nicholls DP. Familial combined hyperlipidaemia: under - defined and under - diagnosed? *Curr Vasc Pharmacol*. 2008 Jan; 6(1): 13-22.

Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med*. 2006; 38(5): 337-351.

Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006 Jun; 17(3): 285-290.

de Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. *Semin Vasc Med*. 2004 Aug; 4(3): 229-240.

# Questionario

## 1 LE DISLIPIDEMIE FAMILIARI CONFERISCONO

- Un alto rischio cardiovascolare stimabile con gli algoritmi di rischio (Cuore ecc.)
- Aumentano lievemente il rischio cardiovascolare
- Conferiscono un elevato rischio cardiovascolare indipendentemente dai rischi stimabile con gli algoritmi

## 2 UNO SCREENING "OPPORTUNISTICO"

- Favorisce la individuazione delle forme di dislipidemia familiare
- È del tutto inadeguato ad individuare soggetti con forme familiari di dislipidemie
- Aiuta alla individuazione ma deve essere seguito da un adeguato screening familiare

## 3 OGNI MEDICO DI MEDICINA GENERALE DOVREBBE AVERE PER 1.000 ASSISTITI

- Circa 100 pz affetti da forme familiari
- Circa 15 pz affetti da forme familiari
- Circa 2 pz affetti da forme familiari

## 4 NELLA POPOLAZIONE ITALIANA LA FREQUENZA DI CASI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE È

- Un caso ogni 100-150 soggetti
- Un caso ogni 400-500 soggetti
- Dieci casi per 1000 -1200 soggetti

## 5 LA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE È CARATTERIZZATA DA

- Elevati livelli di TG
- Elevati livelli di colesterolo HDL
- Elevati livelli di colesterolo LDL

## 6 LA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE È CARATTERIZZATA DA

- È un tratto recessivo
- Non ha cause genetiche
- Da dominanza nella trasmissione

## 7 LA IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA È CARATTERIZZATA

- Da dominanza nella trasmissione
- È un tratto recessivo
- Non ha cause genetiche

## 8 NELLA POPOLAZIONE ITALIANA LA FREQUENZA DI CASI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE È

- Un caso ogni 100-150 soggetti
- Un caso ogni 400-500 soggetti
- Dieci casi per 1000 -1200 soggetti

## 9 LA DISLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA È CARATTERIZZATA DA

- Elevati livelli di TG
- Livelli elevati di TG, LDL o di entrambi
- Elevati livelli di colesterolo LDL

## 10 LE TERAPIE FARMACOLOGICHE IPOLIPEMIZZANTI NELLE FORME DI DISLIPIDEMIA FAMILIARE

- Sono oggetto di una specifica nota ministeriale
- Sono oggetto di una specifica nota ministeriale che ne codifica anche la rimborsabilità.
- Sono tutte a carico del SSN

## 11 L'ALGORITMO MED PED PERMETTE

- Di identificare con ragionevole certezza pazienti con ipercolesterolemia familiare
- Di identificare pazienti con dislipidemia familiare combinata
- Di identificare pazienti con ipertrigliceridemia familiare

## 12 LA NOTA 13 ISTITUISCE IL REGIME DI RIMBORSO PER FARMACI IPOLIPEMIZZANTI:

- Per i soggetti a rischio >5% secondo l'algoritmo cuore
- Per i soggetti con forme familiari
- Per i soggetti con colesterolo >240 mg/dL

## 13 UN RAPPORTO PAS CAVIGLIA/BRACCIO <0,9

- Indica danno d'organo
- È indicativo di diabete
- È tipico della donna

## 14 L'INTERVENTO DIETETICO NELLE FORME FAMILIARI

- È spesso risolutivo
- Non serve a nulla
- Non porta a risultati marcati ma deve essere comunque suggerito

## 15 A DOSI FARMACOLOGICHE GLI ACIDI GRASSI OMEGA 3

- Riducono il colesterolo
- Riducono la glicemia
- Riducono i trigliceridi

## 16 LA DIAGNOSI MOLECOLARE DI FH È

- Rimborsata dall'SSN
- A spese del malato
- Non fattibile

