

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 ≥ 500 mg/dL con fibrati, per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi ≥ 200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 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)

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.