

RIFERIMENTI DALLA NOTA 13 AIFA (G.U. 15/07/2011)

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 caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso, da una grave e precoce insorgenza di malattie CV.

Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

Tra le dislipidemie familiari che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemia prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti, l'iperlipidemia familiare combinata, la disbetaliipoproteinemia e le gravi iperchilomicronemie/ipertrigliceridemie, l'ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH e la sitosterolemia

Avvertenza

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

Ipercolesterolemia poligenica

Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare, a partire dai soggetti con rischio moderato, l'inizio della terapia farmacologica per la quale è di norma sufficiente l'impiego di una statina di prima generazione. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).

La nota 13 identifica nella presenza di ipercolesterolemia LDL non corretta dalla sola dieta, la condizione necessaria per l'ammissione dei pazienti al trattamento rimborsabile; essa non identifica un valore soglia per l'inizio della terapia ma stabilisce, in

via principale, il target terapeutico (TT LDL colesterolo) in base alla associazione di Fattori di Rischio di malattia coronarica o di malattia rischio equivalente e a loro combinazioni.

Secondo i criteri sopra stabiliti, sono considerati a rischio moderato i pazienti che presentano più di 2 fattori di rischio; in questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <130 mg/dL.

Sono considerati pazienti con rischio alto i pazienti con malattia coronarica (infarto miocardico acuto, Angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica) o con rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare) o diabete. In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <100 mg/dL.

Infine, sono da considerarsi individui a rischio particolarmente elevato i soggetti con malattia coronarica più multipli fattori di rischio, fattori di rischio gravi scarsamente controllati, sindrome metabolica, diabete mellito, sindrome coronarica acuta.

In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <70 mg/dL.

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica

Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentano segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno < 100 mg/dL; secondo alcuni autorevoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).

Iperlipidemie indotte da farmaci

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 au-

mento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppiabili 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 (indotta in particolare dall'interferone).

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si rende 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 presenti nel box e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello in eventuale associazione con gli omega 3.

Osservazioni SIMG: solo alcune diagnosi sono possibili in medicina generale (ipercolesterolemia familiare, dislipidemia familiare combinata, disbetalipoproteinemia, 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

- Assmann G, Carmena R, Cullen P, et al., for the International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease [Current Perspective]. Coronary Heart Disease: Reducing The Risk: A Worldwide View. *Circulation* 1999; 100: 1930-8.
- Catapano AL, Reiner Z, 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). *Atherosclerosis* 2011; 217S: S1-S44.
- de Graaf J, van der Vleuten G, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 229-40.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
- Linee guida della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) relative all'identificazione ed al trattamento delle dislipidemie nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. (www.sisa.it).
- Marks D, Thorogood M, Neil HAW, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1-14.
- MedPed (fonte algoritmo FH) <http://www.medped.org/who/>
- National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. NIH Publication No. 01-3670, May 2001, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>
- National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
- Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:285-90.
- Nota 13 AIFA. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie generale n°163 15-7-2011.
- Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006; 38: 337-51.
- Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JCM, et al. Nomogram to Diagnose Familial Combined Hyperlipidaemia on the Basis of Results of a 5-Year Follow-Up Study. *Circulation* 2004;109: 2980-5.
- Wierzbicki AS, Graham CA, Young IS, et al. Familial combined hyperlipidaemia: under - defined and under - diagnosed? *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6:13-22.