

NUOVE LINEE GUIDA AACE/ACE SUL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA: IL “RITORNO” DEL COLESTEROLO – LDL

Dopo una “pausa di riflessione”, la determinazione del colesterolo LDL (C-LDL) torna al centro dell’attenzione del mondo medico. Nel 2013, le linee guida dei cardiologi americani (AHA e ACC) proponevano di abbandonare gli obiettivi terapeutici, definendo 4 categorie di rischio per la prevenzione primaria e secondaria, indipendenti da specifiche concentrazioni di marcatori. Oggi, gli endocrinologi dell’*American College of Endocrinology* (ACE) e l’*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), nelle nuove raccomandazioni sulla gestione della dislipidemia e la prevenzione delle malattie cardiovascolari (uscite nello scorso aprile) ripropongono obiettivi terapeutici basati su C-LDL e altri marcatori. Inoltre, definiscono un’ulteriore categoria (“a rischio estremo”) per la quale viene ipotizzato un obiettivo ancora più stringente, sulla base delle evidenze disponibili.

I dati epidemiologici degli ultimi anni indicano che le concentrazioni di colesterolo totale (CT) e C-LDL sono andate diminuendo nella popolazione generale, anche per la maggiore diffusione delle terapie ipolipemizzanti basate sull’utilizzo di statine. Ma anche così, in **quasi il 70% della popolazione degli Stati Uniti i valori di C-LDL sono > 100 mg/dL**. Considerando il fatto che l’obesità ha raggiunto livelli epidemici e che i livelli di trigliceridemia continuano ad aumentare, non sorprende che i colleghi americani richi amino con forza la necessità di tenere alto il livello di guardia.

Lungi dal voler esaurire l’intera portata del documento ACE/AACE e le sue importanti implicazioni diagnostiche, terapeutiche, gestionali, ci limiteremo qui a **riassumere alcuni aspetti rilevanti specialmente per quanto riguarda il coinvolgimento del laboratorio clinico**, riservando a successivi contributi un ulteriore approfondimento a più voci di questo cruciale snodo della patologia metabolica.

Categorie di rischio

Ne vengono identificate 5 (raccomandazione –R– 1):

1. basso
2. moderato
3. alto
4. altissimo
5. estremo.

Obiettivi terapeutici

Da questo punto di vista, le categorie si riducono a 4.

Gli obiettivi biochimici sono, nell’ordine: C-LDL, colesterolo non-HDL (C non-HDL = CT meno C-HDL) e apolipoproteina B (Apo B). I *cut-off* sono indicati in tabella 1.

Tabella 1			
Categoria di rischio	Obiettivi terapeutici		
	C-LDL (mg/dL)	C non-HDL (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Estremo	< 55	< 80	< 70
Altissimo	< 70	< 100	< 80
Alto/Moderato	< 100	< 130	< 90
Basso	< 130	< 160	NR
NR = non raccomandato			



Fattori di rischio

Sono indicati nella tabella 2.

Tabella 2 Fattori di rischio	
Maggiori	Età avanzata Aumento livelli ematici di CT, C-LDL, C non-HDL Diminuzione livelli ematici di C-HDL Diabete Ipertensione Insufficienza renale cronica Fumo di sigaretta Storia familiare di malattie cardiovascolari
Aggiuntivi	Obesità, in particolare addominale Triade dislipidemica (ipertrigliceridemia, aumento C-LDL piccole e dense, C-HDL ridotto) Sindrome ovaio policistico
Non tradizionali	Aumento ematico Lp(a) Aumento ematico fattori coagulazione Aumento PCR alta sensibilità (hsPCR) Aumento omocisteinemia Aumento uricemia

In breve, alcune delle raccomandazioni.

Nelle donne? [R 5]

Attenzione speciale bisogna riservare alla valutazione del rischio cardiovascolare a 10 anni dall'inizio dell'osservazione dei soggetti di sesso femminile con rischio cardiovascolare, con le scale di rischio [Reynolds](#) o [Framingham](#).

... e nei bambini a rischio? [R 6]

La diagnosi e la gestione della dislipidemia in età pediatrica devono essere attuate il più precocemente possibile, riducendo i livelli ematici di C-LDL per ridurre al minimo il rischio di morbilità nell'età adulta.

La genetica [R 9]

Va sempre fatto lo *screening* per ipercolesterolemia familiare in presenza di storia clinica di:

- infarto acuto del miocardio o morte improvvisa del padre o di parente maschio di primo grado prima di 55 anni o di madre o parente femmina di primo grado prima di 65 anni;
- livelli elevati di CT, C-LDL, C non HDL (compatibili con ipercolesterolemia familiare).

Questa raccomandazione è stata valorizzata nel documento perché ritenuta vantaggiosa in termini di costo/efficacia.

Quando e quante volte fare gli esami? [R 10, 12, 13]

Screening annuale per dislipidemia a tutti i diabetici (tipo 1 e tipo 2).

Screening una volta ogni 12–24 mesi per gli adulti senza fattori di rischio (maschi 45–65 anni, femmine 55–65 anni).

La frequenza delle determinazioni ematiche va personalizzata in base alle circostanze individuali e al giudizio clinico.

Determinazioni a digiuno o no? [R 19 & 20]

Per una determinazione accurata, ACE/AACE raccomandano il digiuno, ma se il digiuno è impossibile, va bene anche il prelievo a stomaco pieno.

Ricordiamo che gli europei hanno una posizione diversa: la Società Europea di Aterosclerosi e la Federazione Europea di Chimica Clinica raccomandano in un documento congiunto di misurare il profilo lipidico non a digiuno [Eur Heart J 2016, 37: 1944-58]

Come misurare C-LDL? [R 21 & 22]

C-LDL può essere semplicemente calcolato in base alla formula di Friedewald, conoscendo CT, C-HDL e trigliceridi, ma se questi ultimi sono elevati (> 400 mg/dL) la formula è inaccurata e risulta preferibile la misura diretta di C-LDL.

Apo B [R 27 & 28]

Nei soggetti a rischio (trigliceridi > 150 mg/dL, storia di patologia cardiovascolare aterosclerotica, DMT2 e/o insulino-resistenza) può essere utile richiedere la misura di Apo B nella valutazione del rischio residuo e nelle scelte terapeutiche. La riduzione di Apo B può essere un utile indicatore del successo della terapia ipolipemizzante.

Altri esami? [R 30-33]

Nel tempo sono stati proposti vari altri marcatori per la definizione fine del rischio: dalla hsPCR alla fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine, dall'uricemia all'inibitore dell'attivatore del plasminogeno. A oggi **non esiste evidenza che queste determinazioni aggiungano informazioni importanti**, in particolare, **nessuna prova di efficacia che il dosaggio di omocisteina sia di reale utilità** nella diagnosi e gestione delle dislipidemie.

Conclusioni

Come anticipato, queste note hanno solo lo scopo di invogliare a leggere tutto il documento, a studiarlo e ad approfondire i numerosi punti ancora aperti alla discussione. La posizione dei cardiologi, che non vincolano la condotta terapeutica a obiettivi biochimici fissi, resta attuale e il confronto promette di essere produttivo. Nel prossimo futuro le posizioni potrebbero ulteriormente evolvere, variare o anche fondersi. La pubblicazione dei dati dello studio Fourier, sugli effetti dell'inibitore della PCSK9 evolocumab, per esempio, aggiungerà certamente elementi ulteriori. Alla prossima puntata ...

Bibliografia

1. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract [2017, 23 suppl 2: 1-87](#).