

Evidenze, limiti decisionali e raccomandazioni per il referto “lipidico”

D. Giavarina

Dipartimento di Patologia Clinica, Ospedale “S. Bortolo”, Vicenza

Riassunto

La refertazione dei lipidi presenta notevoli criticità e molte disomogeneità tra laboratori, sia perché il motivo della richiesta di questi test non è unico, sia perché i costituenti misurabili sono molti e con diverse performance. Inoltre, i sistemi di confronto non possono basarsi sulla teoria degli intervalli di riferimento, ma devono essere scelti opportuni livelli decisionali per la valutazione e l'interpretazione dei risultati.

Nello screening del rischio cardiovascolare l'interpretazione clinica è multifattoriale, per cui la stessa concentrazione di lipide può avere significati diversi se associata o meno agli altri fattori di rischio. Il National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III propone una refertazione basata sul confronto con più livelli decisionali, dal desiderabile, al borderline, all'elevato. Tuttavia, l'integrazione con informazioni come l'età, il diabete, l'ipertensione, l'abitudine al fumo determinano rischi cardiovascolari molto differenti che dovrebbero essere espressi nel referto.

Nel monitoraggio della terapia ipolipemizzante, precisi target da raggiungere sono invece definiti da autorevoli linee guida. Anche tali obiettivi sono diversificati in più livelli, a seconda del rischio cardiovascolare del paziente. Il problema si pone nel continuo aggiornamento dei limiti decisionali a concentrazioni sempre più basse, che hanno evidenze di es-

sere maggiormente efficaci nella prevenzione degli eventi, ma che impongono terapie più energiche.

Infine, molti costituenti sono proposti in aggiunta o sostituzione del colesterolo totale e frazionato e trigliceridi.

La refertazione dei rapporti tra lipidi, come il rapporto tra colesterolo totale e HDL-Colesterolo, sembra essere maggiormente discriminante tra popolazioni a rischio e ben performanti nella prevenzione secondaria. L'espressione del numero di particelle lipidiche aterosclerotiche è correlato in misura maggiore con gli eventi cardiovascolari rispetto alla concentrazione di colesterolo contenuto nelle stesse particelle. La misura delle apolipoproteine B e A-I pare quindi essere superiore alla concentrazione delle frazioni di colesterolo. Il rapporto ApoB/ApoA-I da solo ha valore predittivo maggiore di ogni altro pannello di screening lipidico. Più modesto il ruolo della Lp(a), mentre controversa è l'evidenza per altre lipoproteine, confinate fino ad oggi all'ambito della ricerca, come l'Apo A-II, Apo B48, Apo C, Apo D e Apo E o la determinazione delle *Small LDL*.

Conclusioni. La refertazione dei lipidi, soprattutto nella valutazione del rischio, è una refertazione critica, che può indurre ad un'azione anche farmacologica. Questo fatto può essere di grande efficacia clinica nei soggetti a rischio, oppure inappropriato in soggetti non a rischio, anche se con “iperlipemie”.

Summary

Lipoproteins reporting: evidences based, decision limits and recommendations

Lipoproteins reporting is inhomogeneous between laboratories and could be a challenge for clinical pathologists both because the clinical question is not unique and because there are many different lipids and lipoproteins that could be measured with variable performances. Moreover, comparison systems cannot be based on the reference intervals theory, but proper decision levels have to be chosen for

the evaluation and interpretation of the results.

In the cardiovascular disease (CVD) risk evaluation, the risk assessment is a global evaluation and the same lipid concentration could have more or less importance, associated with the other risk factors.

The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III suggests reporting different decision levels as desirable, border line-high abnormal and high abnormal. However, it would be better to integrate information derived by lipid concentration with the other risk

factor, as age, diabetes, high blood pressure, smoke, reporting the global risk.

In the drug monitoring defined decision levels are recommended by authoritative guidelines, with more than one decision limit per test, according to the patient risk. Some problems are given by the continuous update of these limits towards lower levels, more efficient in the CVD prevention, but inducing more aggressive drug therapies.

Finally, new lipids or lipoproteins are proposed to substitute total and fractioned cholesterol and triglycerides.

Lipoproteins ratios reporting, as total Cholesterol/HDL Cholesterol, seems to be more predictive in the populations with elevated CVD risk and having good performances also in the secondary prevention. The number of atherogenic particles is stronger correlated with CVD than the concentration level of cholesterol contained in the same

particles. So, measurement of Apolipoproteins B and A-I seems to be more accurate than the measure of HDL and LDL-Cholesterol concentrations. ApoB/ApoA-I ratio has a higher positive predictive value than every other lipid, lipoproteins or combined panel.

Lp(a) has a proved but lower utility, while other tests have less evidence, as Apo A-II, Apo B48, Apo C, Apo D e Apo E o Small- LDL Cholesterol.

Conclusions. Lipoproteins reporting, particularly in the risk assessment, is a decision making action that could decide for a drug therapy.

This decision could be very efficient in patients with elevated CVD risk or inappropriate in subjects with low risk, also if with high lipoproteins levels.

Key-words: lipoproteins reporting, evidences based medicine, decision limits, recommendations.

Con ogni probabilità, non esiste persona sopra i 30 anni, nel mondo occidentale, che non abbia misurato, almeno una volta, la propria concentrazione di colesterolo. Uno statunitense su quattro, sopra i 50 anni, sta assumendo una statina e un altro su tre dovrebbe assumerla¹, secondo le attuali raccomandazioni di medicina preventiva^{2,3}. L'efficacia di tale terapia è monitorata sulle concentrazioni di colesterolo e delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C).

L'informazione derivante dalla misura delle concentrazioni dei lipidi dovrebbero quindi essere chiare e facilmente intellegibili non solo per i professionisti clinici, ma anche per i pazienti stessi.

Ai laboratori clinici compete non solo di assicurarsi che i campioni siano raccolti correttamente e che i lipidi siano misurati accuratamente, ma anche che i risultati siano espressi in maniera tale da essere facilmente e rapidamente interpretati dal medico e che il paziente possa capirne le implicazioni correlate.

La refertazione dei lipidi presenta invece notevoli criticità e molte disomogeneità tra laboratorio e laboratorio, per tre ordini di problemi:

1. la motivazione della richiesta di misura (il quesito clinico);
2. la scelta dei costituenti più idonei a rispondere alla richiesta;
3. la definizione dei sistemi di confronto per la valutazione e l'interpretazione dei risultati.

Il motivo della richiesta di misura

Come per gran parte delle misure eseguite dai laboratori clinici, il motivo della richiesta può essere ricondotto a tre grandi gruppi di indagine: screening, diagnosi o monitoraggio.

Screening

Dalle prime evidenze dello studio Framingham sull'associazione tra malattia coronarica e colesterolo totale, come fattore di rischio indipendente^{4,5}, la misura del colesterolo totale è divenuto un "must" della prevenzione primaria della salute, in senso lato.

La valutazione del cosiddetto "assetto lipidico" è, in effetti, l'archetipo dello screening di prevenzione primaria, atto non a riconoscere una malattia allo stato latente, bensì una condizione modificabile di rischio.

Dal punto di vista della refertazione si pone innanzitutto il problema della relazione tra concentrazione del lipide (variabile continua) e rischio associato. È stato ben presto evidente che i classici valori di riferimento, definiti con 95% centrale della popolazione di riferimento, non risultavano idonei per una prevenzione del rischio⁶, poiché la distribuzione delle concentrazioni è piuttosto vasta e la relazione tra concentrazione e rischio è continua ed esponenziale: i soggetti con concentrazioni di colesterolo totale nel 4° quartile hanno un rischio più che doppio rispetto al 1° quartile. In relazione a ciò già il primo Report del *National Cholesterol Education Program* (NCEP)⁷ del 1988, introduceva i livelli decisionali "desiderabili" e "limite" per il colesterolo totale e per il colesterolo trasportato dalle *Low Density Lipoproteins* (LDL-C), livelli decisionali che sono ancora oggi alla base di una più corretta refertazione.

Il secondo problema deriva dal fatto che la malattia coronarica riconosce molti fattori di rischio indipendenti, ognuno dei quali può cambiare l'effetto della riduzione di un altro. Sono fattori di rischio, con influenza diversa, l'età, il sesso maschile, l'abitudine al fumo, l'ipertensione, il diabete, l'obesità, la familiarità per malattie cardiovascolari, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia, l'iperomocisteinemia, la presenza di uno stato flogistico cronico. L'attenzione sui costituenti lipidici e sulla possibilità di ridurre il rischio per il paziente riducendo tali concentrazioni ha significato diverso, in termini di efficacia preventiva, se il soggetto ha un basso o un alto rischio complessivo. Ridurre un livello di colesterolo in un diabetico, ad esempio, è molto più efficace rispetto a un non diabetico, in termini di riduzione di morte per ogni causa, morte per causa cardiovascolare, aumento del tempo al primo evento cardiovascolare, evento coronarico maggiore⁸.

Se lo scopo dello screening è quello di identificare i soggetti maggiormente a rischio per proporre loro interventi di tipo dietetico, comportamentale e farmacologico, risulta evidente come non sia importante tanto l'espressione

della misura della concentrazione, quanto l'indicazione del rischio complessivo. Un approccio proposto è il sistema a punti (es: +1 per ogni fattore di rischio e -1 per ogni fattore protettivo) con la decisione clinica associata al punteggio complessivo, come proposto dal secondo Report NCEP⁹. Gli obiettivi terapeutici rispetto alla concentrazione di LDL-C sono diversificati sulla base dei punti di rischio di malattia coronarica (età, sesso, familiarità, fumo, ipertensione, diabete, HDL-C basso <35 mg/dL; fattore protettivo: -1, HDL-C elevato >60 mg/dL).

Un metodo più rapido ed efficiente di interpretare le misure dei lipidi in termini di rischio complessivo è stato lo sviluppo di equazioni che integrano le diverse componenti con il loro peso specifico¹⁰ a partire dai dati dello studio di Framingham. Molte società scientifiche, come la Joint European Societies¹¹, la Joint British Societies¹², la New Zealand National Heart Foundation¹³ e il National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)², hanno seguito questo modello, semplicemente cambiando la base dati della popolazione studiata, per lo sviluppo di linee guida per la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare. Alcune di queste, a partire dalle carte di Sheffield del 1995¹⁴, hanno sviluppato delle carte di rischio, per una semplice valutazione senza la necessità di calcoli.

Come vedremo più avanti, il limite fondamentale di questi approcci è che non tutti i fattori di rischio sono noti al laboratorio e quindi è impossibile contestualizzarli nel referto.

Diagnosi

Screening e diagnosi di dislipidemia hanno confini molto sfumati e molto spesso coincidono e quindi le modalità diagnostiche si sovrappongono alle modalità di screening.

Un discorso a parte può essere fatto per l'ipercolesterolemia familiare che affligge 2 soggetti ogni 1.000 ed è correlata ad un'elevata mortalità per malattia cardiovascolare, anche in età giovanile. Le indagini genetiche forniscono oggi l'approccio diagnostico più robusto ed interessante^{15,16}. Una recente metanalisi su tredici studi tuttavia, contraddicendo precedenti evidenze¹⁷, ha evidenziato come lo screening in età pediatrica potrebbe essere efficiente nel riconoscere questi casi, permettendo la loro cura e lo studio dei parenti¹⁸. L'esame andrebbe condotto tra 1 e 9 anni, con il suggerimento di inserirlo al 15° mese di vita, assieme ad altre valutazioni generali (vaccinazioni) del bambino. Molto particolare il sistema di riferimento per questo particolare aspetto diagnostico: gli autori propongono di riferirsi ad un livello decisionale pari a 1,53 multipli della mediana (MoM) dei valori rilevati nella popolazione afferente a quel laboratorio. La refertazione pediatrica del colesterolo dovrebbe quindi avere criteri completamente diversi e dedicati, rispetto allo screening e al monitoraggio dell'adulto.

Monitoraggio

Una volta identificato un elevato rischio cardiovascolare, si pone il problema della sua riduzione mediante la diminuzione della concentrazione di uno o più lipidi. La misura dell'analita diviene strumento di valutazione dell'efficacia della prevenzione della malattia e dell'obiettivo

terapeutico.

Il monitoraggio diviene ancora più importante nella prevenzione secondaria, quando la malattia cardiovascolare si è già manifestata. Se per il colesterolo totale la definizione di più livelli decisionali (desiderabile, borderline, elevato) comporta una migliore interpretazione del rischio, i livelli decisionali multipli per LDL-C sono divenuti il termine di confronto per ogni tipo di terapia atta a ridurre il rischio cardiovascolare derivante dall'eccesso lipemico. Forti evidenze, infatti, dimostrano la sicura efficacia della riduzione della concentrazione di LDL-C nella prevenzione della malattia coronarica^{19,20}, al punto da proporre limiti sempre più bassi (<70 mg/dL), anche se criticati²¹, come obiettivo terapeutico.

Nel frattempo, l'uso di livelli decisionali multipli si è estesa anche ad altri lipidi e lipoproteine, alcune utilizzate con significato di valutazione del rischio, come ad esempio i trigliceridi, la lipoproteina (a) [Lp(a)], altri come obiettivo terapeutico, come le apolipoproteine B e A-I (ApoB/ApoA-I).

Tutto ciò rende il referto non facilmente intellegibile, per la possibilità di confusione tra livelli di rischio e livelli di lipide, ma ancor più tra livelli di rischio e obiettivi terapeutici.

La scelta dei costituenti più idonei a rispondere alla richiesta

Per lo screening, il primo costituente studiato e per il quale fu dimostrata l'associazione tra concentrazione e rischio è stato il colesterolo totale. La sua misura rimane fondamentale ed è compresa nella valutazione del rischio di tutte le maggiori linee guida^{2,3}. Le frazioni di colesterolo trasportate da diverse lipoproteine sono presto divenute più interessanti, sia per la valutazione del rischio che per il monitoraggio degli interventi terapeutici.

Il colesterolo trasportato dalle lipoproteine ad alta densità (HDL-C) ha un riconosciuto ruolo protettivo, rappresentando la quota di colesterolo che non si deposita nelle placche aterosclerotiche. Inoltre, la sua misura è necessaria per il calcolo della concentrazione dell'LDL-C secondo la formula di Friedwald²². La misura della concentrazione dell'HDL-C ha solo significato di valutazione del rischio, considerato in termini di livelli desiderabili e di punteggio negativo², o talora integrato con la misura del colesterolo totale, attraverso l'espressione del rapporto colesterolo totale/HDL-C (cosiddetto indice di Castelli)²³, oppure in rapporto all'LDL-C.

Se è vero che il rischio cardiovascolare è multifattoriale, è anche vero che la quota di rischio attribuibile ad anomalie del metabolismo lipidico è quantificabile nel 50%²⁴, e l'LDL-C è ancora il principale costituente su cui basare la terapia per la riduzione del rischio. L'NCEP- III e l'American Heart Association²⁵ raccomandano di monitorare le terapie ipolipemizzanti su obiettivi terapeutici nei soggetti con ipertrigliceridemia mediante l'LDL-C e il colesterolo non HDL, calcolato da colesterolo totale meno HDL-C (non HDL-C).

La concentrazione di LDL-C è comunemente calcolata sulla base di formule, tra cui la più utilizzata e la formula di Friedwald²², formula che necessita delle misure di colesterolo totale, HDL-C e trigliceridi ($LDL-C = \text{colesterolo}$

totale-HDL-C)/(TG/5)). La capacità di stima di questa formula è buona per concentrazioni di trigliceridi normali o moderatamente elevate, mentre fornisce concentrazioni erroneamente basse nei soggetti con ipertrigliceridemia (>400mg/dL).

Per questa ragione e per il fatto che una misura derivante dal calcolo di altri tre costituenti ha un'impresione analitica somma delle imprecisioni analitiche dei fattori di calcolo, l'NCEP nel 1995 aveva raccomandato lo sviluppo di metodi diretti per la misura dell'LDL-C²⁶. Esistono tuttavia evidenze che LDL-C calcolato e misurato correlano tra loro e hanno la stessa relazione con gli eventi cardiovascolari²⁷, mentre i problemi di sottostima nei pazienti con ipertrigliceridemia sono presenti anche con la misura diretta.

Le ultime raccomandazioni NCEP indicano come il colesterolo non HDL debba essere considerato un obiettivo secondario di terapia ipolipemizzante nei soggetti con trigliceridi >200mg/dL²⁸. Gli obiettivi terapeutici sono 30 punti sopra gli obiettivi dell'LDL-C: se l'obiettivo LDL-C in prevenzione primaria è 160 mg/dL, l'obiettivo di Colesterolo non HDL è 190 mg/dL. Contrariamente all'LDL-C, il non HDL-C non richiede il digiuno e il suo calcolo è indipendente dalla composizione delle lipoproteine²⁹.

Oltre all'obiettivo terapeutico, negli ultimi anni l'uso del non HDL-C è stato suggerito anche per lo screening, perché valori moderatamente elevati di trigliceridi possono falsare l'interpretazione dell'LDL-C, sia calcolato che misurato³⁰.

Nonostante i considerevoli progressi fatti nella gestione della malattia cardiovascolare negli ultimi anni, c'è un pressoché unanime consenso tra epidemiologi e clinici sul fatto che la valutazione del rischio basata esclusivamente sul LDL-C non sia l'ottimale³¹. Nel tentativo di migliorare la capacità predittiva del profilo lipidico sono stati proposti numerosi indici di aterogenicità basati sul rapporto tra lipoproteine. Alcuni di questi rapporti hanno evidenze di essere maggiormente discriminanti tra popolazioni a rischio e ben performanti nella prevenzione secondaria.

Il rapporto colesterolo totale/HDL-C (indice di Castelli), e anche il rapporto LDL-C/HDL-C sono due importanti indicatori del rischio vascolare, e il loro valore predittivo è maggiore dei singoli parametri. In particolare, il rapporto colesterolo totale/HDL-C mostra una minore sovrapposizione, rispetto ai singoli parametri, tra la popolazione degli infartuati e la popolazione di controllo apparentemente sana³². Ancora, il rapporto colesterolo totale/HDL-C è considerato un indice più sensibile e specifico del colesterolo totale e dell'LDL-C ed il Canadian working group sull'ipercolesterolemia e altre dislipidemia lo ha indicato come obiettivo terapeutico secondario³³.

Il rapporto LDL-C/HDL-C sembra avere lo stesso valore predittivo del rapporto colesterolo totale/HDL-C e come quest'ultimo aumenta il proprio valore predittivo nei pazienti con ipertrigliceridemia³⁴. Tuttavia quando l'LDL-C non può essere accuratamente calcolato, come nel caso di pazienti con trigliceridi > 300 mg/dL, è preferibile utilizzare il rapporto colesterolo totale/HDL-C.

L'importanza dei trigliceridi è andata aumentando nelle varie linee guida e raccomandazioni, sia come determinante indipendente di rischio, sia come problema nella va-

lutazione della composizione delle lipoproteine. La misura delle apolipoproteine e l'espressione dei rapporti tra loro e del colesterolo su HDL-C aumenta fortemente il valore predittivo. La misura della concentrazione dei trigliceridi rimane un test imprescindibile nella valutazione del rischio.

L'apolipoproteina (Apo) B rappresenta gran parte delle proteine contenute nelle LDL ed è anche presente nelle lipoproteine a densità intermedia (IDL) e nelle lipoproteine a bassissima densità VLDL. L'ApoA-I è la principale apolipoproteina nelle HDL.

Sia le ApoB che le ApoA-I quindi, separatamente, forniscono informazioni per la valutazione del rischio individuale. Come per le frazioni di colesterolo, il rapporto tra loro pare essere superiore all'informazione fornita dalla singola apoproteina e esistono numerose evidenze che tale rapporto sia superiore più informativo del rapporto colesterolo totale/HDL-C³⁵. Walldius e coll. hanno dimostrato che il rapporto ApoB/ApoA-I è talmente efficiente nel predire il rischio cardiovascolare, che l'aggiunta di altri lipidi, lipoproteine o rapporti tra lipidi non migliora il valore predittivo del solo ApoB/ApoA-I³⁶.

Altri rapporti sono stati proposti e valutati da diversi studi (Logaritmo del rapporto molare trigliceridi/HDL-C, LDL-C/ApoB, non HDL-C/HDL-C), con minore efficacia e praticabilità³⁷.

Altre lipoproteine sono state indagate, per il loro potenziale ruolo predittivo della malattia cardiovascolare. Tra queste, la Lipoproteina (a), Lp(a), è sicuramente la più studiata. Una recente metanalisi che ha sintetizzato i risultati di 36 studi prospettici relativi a 126.634 pazienti complessivi, ha concluso che esiste, in un ampio range di circostanze, una modesta relazione continua e indipendente tra le concentrazioni di Lp(a) e la malattia coronarica o lo stroke³⁸.

Molto più controversa è l'evidenza per altre lipoproteine, confinate fino ad oggi all'ambito della ricerca, ma che stanno divenendo disponibili anche per i laboratori clinici, come l'Apo A-II, Apo B48, Apo C, Apo D e Apo E o la determinazione delle *Small LDL*^{39,40}.

La definizione dei sistemi di confronto, per la valutazione e l'interpretazione dei risultati

I lipidi e le lipoproteine non possono essere interpretati sulla base del confronto con intervalli di riferimento, poiché il rischio vascolare è dimostrato essere presente per concentrazioni molto più basse del 95° percentile. Studi clinici ed epidemiologici hanno definito limiti decisionali, basati sulla relazione tra concentrazione e rischio e sulla prevenzione del rischio in corso di terapia.

Esistono quindi due aree di interpretazione delle concentrazioni dei lipidi e delle lipoproteine: rischio e monitoraggio.

La valutazione del rischio

L'NCEP-ATPIII² riporta i livelli desiderabili e i limiti per colesterolo, HDL-C, LDL-C, trigliceridi. Livelli desiderabili e limiti sono proposti anche per i rapporti tra la concentrazione dei diversi lipidi e tra la concentrazione delle lipoproteine, come per le Apo A-I⁴¹, le Apo B⁴² a l'Lp(a)⁴³ (Tab. I). Questi limiti, che vorrebbero stratificare il rischio sulla base della concentrazione dei lipidi e delle lipoproteine, creano un problema interpretativo sostanziale, poiché

Tabella I. Livelli decisionali per la valutazione del rischio cardiovascolare associato ad alterazione del metabolismo lipidico.

Costituente	Unità di misura	Limite	Valore desiderabile
Colesterolo Totale	mg/dL	<240	<200
HDL-Colesterolo	mg/dL	>40	>60
LDL-Colesterolo	mg/dL		<160
Colesterolo non HDL	mg/dL		<190
Ratio Colest.Tot / HDL-Colest.	Ratio	M < 5,0; F < 4,5	M < 4,5; F < 4,0
Trigliceridi	mg/dL	<200	<150
Apolipoproteina A1	g/L		>1,20
Apolipoproteina B	g/L	<1,30	<1,20
Apo B/ Apo A1	Ratio	<1,00	
Lp(a)	mg/dL		<300

NOTA: Il rischio cardiovascolare deriva da molti fattori, non solamente lipidici, come l'età, il sesso, l'essere e meno diabetici, ipertesi, fumatori. Per il calcolo del rischio globale fare riferimento al calcolatore dell'Istituto Superiore di Sanità: <http://www.cuore.iss.it/sopra/cal-rischio.asp>.

il rischio non deriva solamente dai livelli di lipidi e lipoproteine, ma dalla somma di molti altri fattori.

Il rischio vascolare viene oggi espresso in percentuale di probabilità di avere un evento avverso nei 10 anni successivi. È definito rischio basso una probabilità inferiore al 10%, moderato se la probabilità è tra 10 e 20%, elevato per un rischio superiore al 20%².

Esistono diverse possibilità di calcolare il rischio globale, attraverso formule e algoritmi, disponibili anche on line⁴⁴, o attraverso carte e tabelle¹¹⁻¹⁴. Nella popolazione generale, il 77,5% dei soggetti ha un rischio globale basso, inferiore al 10%, con una media del 3,2%; il 15% ha un rischio moderato, con una media del 13,5%, mentre il rimanente 7,5% ha un rischio elevato, mediamente del 32,6%. In prevenzione primaria si ritiene utile trattare anche farmacologicamente il rischio elevato e possibilmente il rischio moderato, ossia oltre il 20% della popolazione⁴⁵.

L'espressione del rischio globale e non solo del rischio associato alla concentrazione dei lipidi è importante per la decisione terapeutica, poiché stesse concentrazioni possono essere associate a rischi globali completamente diversi.

Purtroppo alcune componenti per il calcolo del rischio globale non sono note al laboratorio e sono quindi di difficile gestione informatica (abitudine al fumo, peso, diabete, ipertensione). Un'alternativa è fornire le indicazioni per il calcolo del rischio, ad esempio il link a calcolatori presenti in internet⁴⁶. Altre possibilità è allegare o indicare carte di rischio da utilizzare per la classificazione del soggetto.

Le carte tendono a semplificare la valutazione del rischio, considerando meno fattori, basandosi solo su uno o due lipidi (solo colesterolo totale o con HDL-C), considerando la pressione arteriosa in modo categorico e quindi valutando il rischio categorico per classi e non in modo continuo.

Esiste infine una marcata variabilità di output tra i diversi metodi per la valutazione del rischio globale, ed in particolare, le carte ed i calcolatori basati su raccomandazioni europee selezionano un numero inferiore di soggetti ad alto rischio, rispetto al calcolatore dell'NCEP-ATPIII basato sull'equazione di Framingham⁴⁷.

In Italia l'esenzione dal pagamento del ticket per le statine è vincolata alla nota 13 dell'agenzia Italiana del Farmaco (Nota AIFA 13), che dispone: "La prescrizione a carico

del SSN è limitata ai pazienti affetti da «... ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle Carte o all'algoritmo di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità, ISS)⁴⁸». Le carte dell'ISS⁴⁹ si basano solamente sul colesterolo totale. Il punteggio ottenuto con l'algoritmo proposto dallo stesso sito dell'ISS⁴⁶ offre una valutazione più precisa, perché considera valori continui per alcuni fattori di rischio, quali l'età, la colesterolemia totale, l'HDL e la pressione arteriosa sistolica; include, inoltre, nella stima la terapia anti-ipertensiva, considerando che il valore di pressione sistolica registrato non è naturale ma dovuto anche al trattamento specifico; la terapia anti-ipertensiva è anche un indicatore di ipertensione arteriosa di vecchia data.

La valutazione del monitoraggio

Una volta che l'individuo è posto in trattamento farmacologico per la riduzione del rischio associato alle concentrazioni di lipidi, i livelli decisionali da seguire sono ben definiti. Il primo obiettivo terapeutico è la riduzione dell'LDL-C ma, come abbiamo visto c'è molta discussione con indicazioni che altri lipidi, rapporti o lipoproteine possano essere migliori nel classificare il paziente e monitorarlo. La Tabella II riassume gli obiettivi terapeutici da raggiungere per le diverse classi di rischio.

Conclusioni

Nella classifica dei farmaci più venduti al mondo, le statine sono al primo posto, con mercato di 26,1 miliardi di dollari l'anno. La tendenza a ridurre i livelli desiderabili a valori sempre più bassi e ad aumentare l'approccio farmacologico anche in prevenzione primaria è molto pressante. Infatti, i dati oggi disponibili indicano come l'enorme peso sociale ed economico delle malattie cardiovascolari possa essere attenuato dalla prevenzione primaria. L'intervento farmacologico con statine mostra chiari benefici nei pazienti diabetici o ipertesi. Esiste inoltre un razionale nell'intraprendere la terapia ipolipemizzante nei pazienti con dislipidemia familiare e con storia familiare di malattia vascolare⁵⁰. Tuttavia, non ci sono evidenze sui benefici in rapporto ai costi della prevenzione in altri gruppi di popolazione. Gli entusiasmanti risultati dello studio JUPITER⁵¹,

Tabella II. Livelli decisionali per gli obiettivi terapeutici in corso di terapia farmacologica.

Costituente	Unità di misura	Prevenzione Primaria	Prevenzione secondaria o rischio maggiore
LDL-Colesterolo	mg/dL	<130	<100
Colesterolo non HDL	mg/dL	<160	<130
Ratio Colest.Tot / HDL-Colest.	Ratio	M < 4,0; F < 3,5	M < 3,5; F < 3,0
Apolipoproteina B	g/L	<1,1	<0,9
Apo B/ Apo A-I	Ratio	<1,10	<0,9

NOTA: I limiti riportati sono obiettivi terapeutici e non vanno considerati per la prevenzione delle malattie coronariche e vascolari in genere.

che riportavano sostanziali riduzioni di rischio di malattia cardiovascolare in soggetti senza malattia coronarica e con livelli di colesterolo normale o addirittura basso è stato recentemente stroncato dall'Archives of Internal Medicine⁵², con la dimostrazione che i risultati del trial non supportano l'uso delle statine nel trattamento per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e sollevando invece dubbi sul ruolo dello sponsor commerciale.

La refertazione dei lipidi, soprattutto nella valutazione del rischio, è una refertazione critica, che può indurre ad un'azione anche farmacologica. Questo fatto può essere di grande efficacia clinica nei soggetti a rischio, oppure inappropriato in soggetti non a rischio, anche se con "iperlipemie". L'evidenza, che oggi abbiamo, è di trattare i soggetti ad alto rischio "globale", non i soggetti con i lipidi elevati.

Le raccomandazioni dell'ATPIII sono di refertare l'intero pannello lipidico, composto da colesterolo totale, LDL-C, HDL-C e Trigliceridi, assieme alla stima o all'indicazione di come valutare il rischio globale. Oltre al profilo lipidico, l'ATPIII consiglia di utilizzare il colesterolo non HDL in sostituzione o aggiunta, quando LDL-C è misurabile con difficoltà per la presenza di elevati valori di trigliceridi⁵³.

Nonostante queste chiare e importanti raccomandazioni, la refertazione dei lipidi presenta una marcata variabilità tra laboratori: Secchiero et al. nel 2003 hanno dimostrato che nella pratica corrente i report delle concentrazioni di colesterolo e trigliceridi non seguono le linee guida, particolarmente nei limiti decisionali associati⁵⁴.

Una possibile spiegazione di tale variabilità può essere in parte imputata al frequente aggiornamento delle raccomandazioni e relativo cambiamento dei limiti, in parte alla numerosità dei livelli decisionali e alla non sempre chiara distinzione tra definizione del rischio, rischio globale e obiettivi terapeutici.

Una netta separazione nel referto tra valutazione del rischio e monitoraggio della terapia è consigliabile, anche per una migliore fruizione del referto da parte del paziente.

Nella valutazione del rischio, deve essere chiaro il concetto di rischio globale, cui i lipidi concorrono per una buona parte ma del quale non sono l'unico determinante.

La valutazione del rischio globale differisce a seconda dell'algoritmo o della carta di rischio utilizzata⁴⁷. Molte delle differenze derivano dal fatto di essere state elaborate da dati ottenuti su popolazioni diverse da un punto di vista genetico, ambientale e alimentare. Algoritmi e carte elaborati su popolazioni simili a quelle afferenti al laboratorio

sono teoricamente da preferire. In Italia, inoltre, la prescrivibilità delle statine è normata dalla nota AIFA 13, che fa espressamente riferimento al calcolo del rischio globale secondo le carte di rischio⁴⁹ ed il calcolatore elaborato dell'ISS⁴⁶.

Gli algoritmi sono da preferire alle carte di rischio, perché valutano più parametri e lo fanno in modo continuo e non discreto.

Oltre a colesterolo totale, HDL e LDL e trigliceridi, altre lipoproteine e lipidi sono studiate e sembrano avere anche maggiore efficacia nella classificazione del rischio e nel monitoraggio della terapia.

Pur non essendo raccomandati da specifiche linee guida, è crescente l'attenzione per tali costituenti, sempre più disponibili e automatizzabili nei laboratori clinici. Anche per questi è consigliabile la chiara distinzione, nella refertazione, tra livelli desiderati per evitare il rischio e obiettivi terapeutici.

Infine, alcuni rapporti tra lipidi e/o lipoproteine sembrano essere maggiormente discriminanti rispetto ai singoli costituenti e ne è consigliabile la refertazione, non comportando oneri per il paziente o per il laboratorio.

Bibliografia

1. Spatz ES, Canavan ME, Desai MM. From Here to JUPITER Identifying New Patients for Statin Therapy Using Data From the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:41-8.
2. 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. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
3. Zafrir B, Cohen S. Primary prevention in high-risk dyslipidemic patients without an established cardiovascular disease: undertreatment and rationale for lipid-lowering therapy. *Eur J Intern Med* 2006; 17:495-9.
4. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888-99.
5. Kannel WB, Dawber TR, Thomas HE Jr, McNamara PM. Comparison of serum lipids in the prediction of coronary heart disease. Framingham Study indicates that cholesterol level and blood pressure are major factors in coronary heart disease; effect of obesity and cigarette smoking also noted. *R I Med J* 1965; 48:243-50.
6. McManus BM. Reference ranges and ideal patient values for blood cholesterol. Can there be reconciliation? *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:469-73.
7. Report of the National Cholesterol Education Program Expert

- Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Int Med* 1988; 148:36-69.
8. Eldor R, Raz I. American Diabetes Association Indications for Statins in Diabetes: is there evidence? *Diabetes Care* 2009; 32:384-91.
 9. Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, Clark LT, Denke M, Havel RJ, et al. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269:3015-23.
 10. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121:293-8.
 11. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140:199-270.
 12. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000; 320:705-8.
 13. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320:709-10.
 14. Wallis EJ, Ramsay LE, Ul Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; 320:671-6.
 15. Alonso R, Defesche JC, Tejedor D, Castillo S, Stef M, Mata N, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. *Clin Biochem* 2009; 42:899-903.
 16. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet* 2008; 11:26-35.
 17. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007; 120: e189-214.
 18. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335:599. Disponibile su: URL: <http://www.bmj.com/cgi/reprint/335/7620/599> (data di consultazione: 02.7.2010).
 19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
 20. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
 21. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative Review. Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. *Ann Intern Med* 2006; 145:520-30.
 22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
 23. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 1983; 67:730-4.
 24. Yusuf S, Hawken S, Öunpau S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
 25. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106:388-91.
 26. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995; 41:1414-20.
 27. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27, 331 women. *Clin Chem* 2009; 55:888-94.
 28. Maki KC, Galant R, Davidson MH. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol: the forgotten therapeutic target. *Am J Cardiol* 2005; 96:59K-64K.
 29. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, Weiner BH, Jacobs AK. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Predict Five-Year Outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106:2537-42.
 30. Packard CJ, Saito Y. Non-HDL Cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:6-14.
 31. Superko HR, King S III. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117:560-8.
 32. Kinoshita B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121:641-7.
 33. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R; Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003; 169:921-4.
 34. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37-45.
 35. Walldius G, Junger I, Aastveit A, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB-apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1355-63.
 36. Walldius G, Junger I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of evidence. *J Intern Med* 2006; 259: 493-519.
 37. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5:757-65.
 38. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302:412-23.
 39. Superko HR. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are clinically useful. *Circulation* 2009; 119:2383-95.
 40. Mora S. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are not (yet) ready for routine clinical use. *Circulation* 2009; 119:2396-404.

41. Contois J, McNamara JR, Lammi-Keefe C, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-1 determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; 42:507-14.
42. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996; 42:515-23.
43. Ballantyne CM. Current thinking in lipid lowering. *Am J Med* 1998; 104:33S-41S.
44. <http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>. (data di consultazione: 16.7.2010).
45. <http://www.chd-taskforce.com/>. (data di consultazione: 16.7.2010).
46. <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>. (data di consultazione: 16.7.2010).
47. Giavarina D, Barzon E, Cigolini M, Mezzena G, Soffiati G. Comparison of methods to identify individuals at increased risk of cardiovascular disease in Italian cohorts. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17:311-8.
48. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-13>. (data di consultazione: 16.7.2010).
49. <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>. (data di consultazione: 16.7.2010).
50. Moride Y, Hegele RA, Langer A, McPherson R, Miller DB, Rinfret S. Clinical and public health assessment of benefits and risks of statins in primary prevention of coronary events: resolved and unresolved issues. *Can J Cardiol*. 2008; 24: 293-300.
51. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
52. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010; 170:1032-6.
53. Kroll MH, Cole TG, Rifai N, Cooper G, Warnick GR, Jialal I. Standardization of Lipoprotein Reporting. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:696-702.
54. Secchiero S, Sciacovelli L, Zardo L, Plebani M. Appropriateness of cholesterol and triglycerides reporting checked by External Quality Assessment programs. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 221-30.