



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Dislipidemie
Data 22 febbraio 2006 alle 19:09:00
Autore M. Bolognesi

Rossi:

Caro Bolognesi, oggi dobbiamo parlare di un argomento di estremo interesse e molto attuale: le dislipidemie. Rimando all'appendice 1 per la classificazione delle dislipidemie.

Bolognesi:

In effetti la gestione delle dislipidemie, uno dei maggiori fattori di rischio per le malattie coronariche, è una delle componenti più importanti del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

Rossi:

Cosa dicono queste linee guida?

Bolognesi:

Le più recenti direttive raccomandano, come scopo del trattamento, la riduzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) legate al colesterolo, il cui livello ottimale è stato abbassato fino a valori <100mg/dl, e gli inibitori dell'HMG-CoA (idrossimetil glutarilCoA) reductasi (statine) sono considerati farmaci principali per il raggiungimento di quest'obiettivo. Comunque la monoterapia a base di statine può non essere sempre efficace al 100% per pazienti con dislipidemie combinate o miste (es: elevato LDL-Colesterolo o HDL-C basso e ipertrigliceridemia) o con condizioni concomitanti che aumentano il livello di rischio del paziente (es: diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica). La terapia farmacologica combinata, che utilizza meccanismi d'azione complementari per ridurre una o più lipoproteine aterogeniche, può essere preferibile.

Rossi:

Perché è importante trattare questi stati dislipidemici?

Bolognesi:

La dislipidemia, ripeto, è uno dei maggiori fattori di rischio per la malattia coronarica (in inglese Coronary Heart Disease o CHD), e la sua gestione è importante per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. La terapia con farmaci ipolipemizzanti rivolta a pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari, ha dimostrato, in esperimenti clinici, di poter ridurre l'incidenza del primo e dei successivi episodi di CHD.

Rossi:

Hai citato prima le statine. Suppongo però che siano disponibili anche altre classi farmacologiche.

Bolognesi:

I farmaci usati appartengono a classi chimiche differenti [inibitori dell'HMG-CoA reductasi o statine], derivati dell'acido fibrico [fibrati], dell'acido nicotinico [niacina] e i sequestranti degli acidi biliari [resine] che modificano i livelli di lipoproteine nel plasma attraverso differenti meccanismi d'azione. La monoterapia con statine, che inibisce l'enzima intracellulare della biosintesi del colesterolo, e con sequestranti degli acidi biliari, che riduce l'assorbimento degli acidi biliari nella parte terminante dell'ileo, abbassa dapprima le lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL) aumentando l'attività epatica dei recettori LDL. La monoterapia con fibrati, i quali fungono da leganti del PPARalfa (recettore perissosomico), un fattore trascrizionale che influenza l'espressione genetica del metabolismo dei lipidi, riduce le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e i trigliceridi, e aumenta le lipoproteine ad alta densità (HDL). La monoterapia con niacina riduce i trigliceridi epatici e gli inibitori del catabolismo dell'HDL-colesterolo.

Rossi:

Puoi riassumermi le controindicazioni e gli effetti collaterali di questi farmaci?

Bolognesi:

Le controindicazioni e gli effetti collaterali di questo tipo di farmaci ipolipemizzanti sono riassunti sotto:

Statine:

Effetti avversi: miopatia, aumento enzimi epatici e muscolari

Controindicazione assoluta: epatopatia

Controindicazione relativa: concomitante uso di farmaci che inibiscono il citocromo 450

Sequestranti degli acidi biliari:

Effetti avversi: disturbi gastrointestinali, costipazione, diminuito assorbimento di farmaci

Controindicazioni assolute: disbetalipoproteinemia, trigliceridi > 400 mg/dL

Controindicazione relativa: trigliceridi > 200 mg/dL

Niacina:

Effetti avversi: flushing, iperglicemia, iperuricemia, epatotossicità

Controindicazioni assolute: epatopatia cronica, gotta

Controindicazioni relative: diabete, malattia peptica

Fibrati:

Effetti avversi: dispepsia, coleditiasi, miopatia



Controindicazioni assolute: nefropatie ed epatopatie di grado severo

Ezetimibe:

Controindicazione relativa: uso di ciclosporina

Rossi:

Citavi prima le linee guida americane. Puoi entrare più in dettaglio? Bolognesi:

Le linee-guida del NCEP ATP III, pubblicato nel 2001, insistono nell'indicare il colesterolo legato alle LDL come il principale bersaglio della terapia liporiducente, e nell'abbassare il livello massimo per l'LDL-C a 100 mg/dl per i pazienti ad alto rischio (con CHD, diabete mellito di tipo 2, o altre forme d'aterosclerosi non coronarica) e per individui senza CHD ma con alto rischio globale (rischio di CHD a 10 anni >20%). Le linee-guida dell'ATP III attribuiscono molta enfasi al livello dei trigliceridi sia come componente della sindrome metabolica (vedi capitolo relativo) che come elemento d'alto rischio di CHD. In presenza di coronaropatia o di rischio > 20% il colesterolo LDL deve essere inferiore a 100 mg/dL (per valori compresi tra 100 e 129 mg/dL) la terapia è opzionale; in presenza di 2 o più fattori di rischio ma con rischio inferiore al 20% il colesterolo LDL deve essere inferiore a 130 mg/dL; in presenza di uno o di nessun fattore di rischio il colesterolo LDL deve essere inferiore a 160 mg/dL.

Rossi:

Ho sentito parlare del "colesterolo non HDL". Di cosa si tratta?

Bolognesi:

Il «colesterolo non HDL» viene considerato un obiettivo secondario della terapia quando i trigliceridi sono elevati (>200 mg/dL). Il colesterolo non HDL comprende il colesterolo LDL e il colesterolo VLDL ed è stato aggiunto nella valutazione del rischio di sviluppare una CHD essendo un dato accessibile e misurabile delle VLDL aterogeniche restanti che risultano elevate in presenza di trigliceridi elevati. Il valore ottimale del colesterolo non HDL per i pazienti a rischio maggiore è di almeno 30 mg/dL più alto del valore ottimale del colesterolo LDL, oppure inferiore a 130 mg/dL, sempre per i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Rossi:

Le statine sono indubbiamente i farmaci ipolipemizzanti più usati. Possono essere sufficienti o talora è necessario associare più farmaci?

Bolognesi:

La monoterapia con statine raggiunge gli obiettivi suggeriti dalle linee guida in molti casi, in particolare con determinate dosi. Per pazienti con dislipidemia combinata o mista o con ipercolesterolemia familiare, le statine da sole potrebbero non essere sufficienti, anche usando una statina potente. In questi casi, la terapia combinata, che utilizza meccanismi d'azione complementari per ridurre una lipoproteina (come LDL o VLDL), o due o più lipoproteine (come LDL + VLDL ± HDL ± lipoproteina/e), può essere vantaggiosa.

Uno schema che può aiutare nella decisione di quali farmaci è il seguente:

LDL ELEVATO, TRIGLICERIDI < 200 mg/dL

Monoterapia: statine, niacina, BAS, Ezetimibe

Terapia combinata: statine + BAS o ezetimibe oppure BAS o ezetimibe + niacina oppure statina + niacina oppure BAS + statina + niacina

LDL ELEVATO, TRIGLICERIDI 200-499 MG/DL, COLESTEROLO NON HDL > 200 MG/DL

Monoterapia: statina, niacina

Terapia combinata: statina + niacina oppure statina + fibrato oppure BAS o ezetimibe + niacina o fibrato

COLESTEROLO NON HDL > 200 MG/DL, TRIGLICERIDI ≥ 500 MG/DL

Monoterapia: fibrato, niacina

Terapia combinata: niacina + statina oppure niacina + fibrato CASO CLINICO

Ressa:

Ai lettori faccio presente che la discussione di questo caso rimane aperta e ognuno resta delle sue opinioni!

Rossi:

Sarebbe utile se potessi esemplificarci tutte queste nozioni applicandole ad un paziente reale.

Bolognesi:

Grazie! Sei molto cortese, per cui ne approfitto.

Max M. è un uomo di 59 anni, ingegnere meccanico, con una storia medica insignificante a parte una colecistectomia subita a 49 anni e una calcolosi renale risolta spontaneamente all'età di 42 anni. Non pratica attività fisica ed è stato in sovrappeso per diversi anni senza seguire nessuna dieta particolare. Non fuma, beve alcolici occasionalmente e non assume farmaci. La madre è diabetica (78 anni), come la sorella (55 anni), e il padre è deceduto in seguito ad un intervento di by-pass aorto-coronarico all'età di 72 anni. Ad un esame iniziale, il paziente risulta obeso (altezza 180 cm, peso 115 Kg, indice di massa corporea 35,5 Kg/m²) con una circonferenza vita di 120 cm, e con una pressione arteriosa di 165/95 mmHg. All'obiettività cardiaca presenta un quarto tono, toni ritmici e validi con pause libere, ergo nessuna anomalia e pulsazioni periferiche sincrone e normosfigmiche. Pure l'obiettività polmonare appare normale. L'esame del sangue mostra una glicemia a 115 mg/dl, creatinina a 1.2 mg/dl, uricemia a 9.0 mg/dl, TSH a 2.1 mIU/L, colesterolo totale a 215 mg/dl, trigliceridi a 300 mg/dl, HDL-C a 31 mg/dl, LDL-C a 124 mg/dl, e una microalbuminuria di 300 mg/24h. L'elettrocardiogramma a riposo rivela segni suggestivi di una ipertrofia ventricolare sinistra. Altri esami cardiaci sotto stress sono risultati normali, ma il paziente presenta una risposta ipertensiva nell'esercizio fisico.



Rossi:

Beh, certamente si tratta di un paziente che presenta numerosi fattori di rischio associati...

Bolognesi:

Esatto! Dati i numerosi fattori di rischio di Max associati alla sindrome metabolica (vedi capitolo relativo), tra cui ipertensione, alterata glicemia a digiuno, dislipidemia aterogena (HDL basso e trigliceridi alti), obesità centrale o addominale, gli è stato consigliato di trattare questi fattori di rischio sia con una modificazione degli stili di vita -cioè calare di peso, iniziare un programma di attività fisica aerobica- sia con il controllo e monitoraggio regolare della pressione arteriosa. Dopo 8 settimane di regime dietetico ipocalorico e di esercizio fisico regolare (camminare o pedalare per 1 ora quotidianamente), Max si ripresenta in studio per un controllo generale: ha diminuito il peso corporeo di quasi 7 Kg, ha leggermente migliorato il livello della glicemia a digiuno (110 mg/dl), ma la sua pressione arteriosa, rilevata da seduto in entrambi gli arti superiori, è rimasta leggermente elevata (150/90 mmHg). Si è rilevato inoltre un moderato miglioramento dei trigliceridi (ridotti a 265 mg/dl) e dell'HDL (aumentato a 34 mg/dl), e inoltre una probabile modificazione delle dimensioni delle particelle LDL, che si ritiene essere responsabile dell'aumento del colesterolo totale (aumentato a 230 mg/dl) e soprattutto del livello del colesterolo LDL (143 mg/dl).

Rossi:

Qual è stato il passo successivo?

Bolognesi:

Dato che Max presenta più di due fattori di rischio, è stato usato il punteggio di Framingham adattato da NCEP, per determinare il rischio di CHD e il valore ottimale di LDL-C. Max ha un rischio di CHD del 16% con un goal terapeutico di LDL <130 mg/dl. (tabella IV). Comunque, questo calcolo del rischio probabilmente sottovaluta il reale rischio di Max in quanto il grafico del rischio globale non tiene conto della presenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra, dell'adiposità centrale, dello stile di vita sedentario e della sindrome metabolica come elementi di rischio per la CHD. Inoltre, è interessante notare come in un anno, quando cioè Max raggiungerà i 60 anni, il suo livello di rischio aumenterà del 25%. Per cui si può tranquillamente affermare che Max è un paziente ad alto rischio di CHD, di conseguenza il livello ottimale di LDL dovrebbe essere <100 mg/dl e quello di colesterolo non HDL <130 mg/dl. Dato che Max ha necessità assoluta di abbassare del 30% il livello di LDL-C, gli è stata prescritta una statina da 10 mg/d, oltre ad una terapia con ACE inibitori per l'ipertensione sistolica lieve, 100 mg/d di aspirina e una ulteriore raccomandazione di mantenere gli stili di vita salutari. In 10 settimane il peso di Max è sceso ulteriormente a 107 Kg e la sua pressione arteriosa è rientrata nei limiti normali (128/78 mmHg). In base agli ultimi risultati degli esami di laboratorio (colesterolo totale 190 mg/dl, trigliceridi 250 mg/dl, HDL 35 mg/dl, e LDL 105 mg/dl), appare evidente che il livello di LDL-C dovrebbe essere ulteriormente ridotto per raggiungere il goal terapeutico raccomandato dalle linee guida. Si è quindi aumentato il dosaggio della statina. Successivamente il colesterolo totale scende a 179 mg/dl, i trigliceridi a 220 mg/dl, l'HDL-C sale a 36 mg/dl, mentre l'LDL-C raggiunge i 99 mg/dl, il colesterolo non HDL i 143 mg/dl, e la microalbuminuria si riduce a 30 mg/24h. A questo punto ci si pone una domanda: anche se a molti medici non sembrerebbe necessaria alcuna ulteriore riduzione del livello dei lipidi plasmatici, tuttavia, per abbassare ulteriormente il livello di colesterolo non HDL, si dovrebbe aumentare ancora la statina oppure provare la terapia combinata tra farmaci ipolipemizzanti?

Rossi:

Caro Max, se devo essere sincero, non sono del tutto d'accordo con l'impostazione adottata. Pur concordando con te che si tratta di un soggetto a rischio, dobbiamo tener conto che il calcolo del rischio effettuato utilizzando gli schemi proposti dalle linee guida americane porta ad una sovrastima quando applicato nella nostra popolazione. Nel caso specifico la determinazione del rischio cardiovascolare usando le carte italiane darebbe una percentuale inferiore al 10% a dieci anni. Pur tenendo presente che il paziente ha dei fattori di rischio che le carte non considerano (l'obesità, l'alterata glicemia a digiuno, l'ipertrofia ventricolare sinistra) una aggressività farmacologica comporta il rischio di far credere al paziente che esista una pillola magica che gli risolve tutti i problemi mentre quello che dovrebbe soprattutto fare è perseverare con la dieta e il movimento. Concordo che sia necessario trattare l'ipertensione. Ho dei dubbi sull'aspirina (vedi a tal proposito quanto detto nel capitolo sul rischio cardiovascolare globale). Anche sulla prescrizione della statina sono incerto. Infatti in prevenzione primaria l'utilità delle statine è probabilmente troppo enfatizzata: gli studi hanno dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari ma non della mortalità totale e degli eventi avversi totali. C'è addirittura qualcuno che sostiene che in prevenzione primaria le statine non comportano benefici sostanziali sulla salute (vedi capitolo sul rischio cardiovascolare globale). Insomma c'è qualcosa che non mi quadra. Gli stessi studi che hanno dimostrato l'utilità delle statine ad alti dosaggi sono stati effettuati in particolari popolazioni (per esempio soggetti con sindrome coronarica acuta) e non è dimostrato che quei risultati siano automaticamente trasferibili alla prevenzione primaria in soggetti a rischio minore.

Comunque andiamo avanti.

Bolognesi:

Eh, Eh, ormai ti conosco, caro Renato e immaginavo che avresti fatto un'obiezione del genere. In ogni caso Max ha un insieme di fattori di rischio che il NCEP ATP III riconosce per la sindrome metabolica, ma non per CHD o per aterosclerosi non coronarica; per cui Max è un ottimo candidato per la prevenzione primaria della CHD. Il NCEP prescrive per la sindrome metabolica, i seguenti livelli ottimali: trigliceridi <150 mg/dl, HDL >40 mg/dl e se il paziente presenta trigliceridi >200 mg/dl, il colesterolo non HDL dovrebbe essere ridotto a <130 mg/dl. Max ha regolato la sua pressione arteriosa e i livelli di LDL attraverso modificazioni dello stile di vita, ACE inibitori e statine, ma non è ancora ai livelli ottimali di trigliceridi, HDL e colesterolo non HDL. Ulteriori sforzi nella riduzione del peso sarebbero sicuramente utili. Raddoppiare le dosi di statina potrebbe ridurre ancora i trigliceridi e ad aumentare il colesterolo HDL, ma probabilmente non sarebbe sufficiente. La niacina sarebbe un'ottima scelta per i motivi su descritti, ma non è in commercio in Italia, e comunque, considerati i valori ai limiti superiori di glicemia e uricemia, e la precedente storia di nefrolitiasi, essa è controindicata nel caso specifico. Inoltre, nonostante la niacina a rilascio prolungato possa essere aggiunta monitorando glucosio e acido urico, dosaggi >100 mg di niacina al giorno potrebbero portare ad alterazioni indesiderate di questi parametri. Di contro, i fenofibrati riducono i trigliceridi, aumentano il colesterolo HDL, e abbassano i livelli di acido urico. Dato che le funzioni renali di Max sono normali, aggiungere la dose più bassa di fenofibrato (100 mg/d) sarebbe una scelta ragionevole almeno fino a quando non si riscontra un valore di



creatinfosfochinasi elevata e fino a quando Max non avverta inspiegabili mialgie e/o debolezza muscolare.

Rossi:

Anche qui ho alcuni dubbi in quanto gli studi che hanno valutato se la riduzione dei trigliceridi comporta una riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari hanno dato risultati contrastanti. L'aggressività tipica degli americani nel trattare un fattore di rischio come i trigliceridi su cui la letteratura non è concorde mi sembra esagerata (vedi anche il capitolo sul rischio cardiovascolare globale). Non scordiamoci poi il caso della cerivastatina e della attenzione che è necessaria quando si associa un fibrato ad una statina. Mi domando se il rischio valga la candela. Per sapere esattamente cosa fare bisognerebbe fare un RCT con qualche migliaia di pazienti come Max, randomizzarli in due gruppi, ad uno dare una terapia aggressiva tale da raggiungere i target lipidici consigliati dalle linee guida e all'altro una terapia "più morbida" che si accontenti di obiettivi meno ambiziosi e poi andare a vedere cosa succede dopo 5 anni. Ma finora studi del genere non ce ne sono.

Insomma io avrei un atteggiamento più conservativo, tratterei la pressione alta e continuerei a battere il chiodo del corretto stile di vita.

Bognesi:

Le tue osservazioni sono condivisibili, ma faccio presente che è altrettanto noto il fatto che anche la sola ipertrigliceridemia è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, e inoltre per ridurre il rischio di miopatia con il trattamento statine/fibrati, è consigliabile usare una dose bassa di farmaci, soprattutto statine. Dopo sei settimane i test di laboratorio indicano il glucosio a 109 mg/dl, la creatinfosfochinasi a 170 U/l, il colesterolo totale a 171 mg/dl, i trigliceridi a 160 mg/dl, l'HDL a 40 mg/dl, l'LDL a 99 mg/dl e colesterolo non HDL a 131 mg/dl. Max quindi ha raggiunto il livello minimo di LDL e di colesterolo non HDL senza sintomi di mialgia né segni di danno muscolare o miopatia. Deve però perdere ancora peso in quanto così si abbasserebbe ulteriormente il livello dei trigliceridi ed aumenterebbe l'HDL-C. A seconda delle complicazioni e della risposta lipidica, potrebbe rendersi necessario l'aumento sia della statina, o la sua sostituzione con una statina ancora più potente, sia del fenofibrato, anche se l'attuale posologia della terapia farmacologica combinata, associato ad un mantenimento dello stile di vita salutare, si ritiene sufficiente per mantenere a lungo l'attuale e ottimale quadro lipidico. Ressa:

La logica terapeutica per il paziente citato non mi convince assolutamente e mi dà l'idea che si curino i parametri ematici e non la persona.

E' come se in una gloriosa Fiat 500 facessi salire 8 persone e poi mi accanissi a tenere gli indicatori di pressione dell'olio, acqua, liquido freni, negli intervalli giusti con opportuni rabbocchi. Tu credi che per il solo fatto che le lancette segnino dei valori normali il motore farà molta strada? Io credo che farà il botto all'improvviso senza preavviso. Così l'obeso pletorico, deve dimagrire e basta con tutti i mezzi possibili anche farmacologici, ci si dà un arco di tempo medio nel quale presumibilmente il paziente non schiatterà e si pigia l'acceleratore su questo obiettivo.

Viceversa il paziente si illuderà che avendo tutti i parametri normali il rischio sarà zero.

E' solo la mia opinione.

Bognesi:

Anche questa è un'opinione parzialmente condivisibile e comunque rispettabile, ma le cosiddette Linee Guida ci obbligano a comportarci spesso diversamente dalle nostre credenze e costrutti personali, i quali in modo arbitrario possono determinare lacune nella terapia. L'articolo è stato appositamente descritto per questo fine e per chi ritiene di seguire queste Linee Guida, come per l'appunto quelle fornite dallo studio scientifico più serio che ci sia, ossia il NCEP_ATP III (JAMA. 2001;285:2486-2497) e tutta l'altra bibliografia qui sotto riportata, a cui si riferisce per intero il caso clinico, per capire cosa sono realmente e come si dovrebbero trattare le dislipidemie aterogene, a prescindere dalle personali convinzioni. Mi sembrava chiaro il senso e lo spirito dell'articolo e quindi superflua questa ulteriore precisazione, ma, visto che sono stato tirato per i capelli in questa discussione, colgo l'occasione per ribadire che i molteplici fattori di rischio che sono presenti in un individuo (quindi ad alto rischio cardiovascolare) devono essere combattuti strenuamente, usando tutte le armi in nostro possesso, quando siamo convinti che il nostro dotto intervento sia di assoluta efficacia e utilità, sia riguardo la salute individuale ma soprattutto per il bene sociale. Io credo fermamente nella possibilità di influenzare positivamente il decorso di certe malattie attraverso il nostro dotto e ponderato intervento, perché credo fortemente a quello che faccio, ma senza per questo vivere un delirio di onnipotenza. Ressa:

Sì, però le linee guida devono essere supportate da studi seri altrimenti le butto nella spazzatura!

In questo caso specifico io rimango testardamente convinto che il motore della «Fiat 500» fonderà finché non scendono almeno 3 passeggeri, passando da 8 a 5, preferibilmente anche a 4.

Mi ricordo che anche in queste condizioni l'immortale icona della nostra giovinezza ce la faceva ad andare avanti.

Rossi:

Bognesi, puoi trarre le conclusioni?

Bognesi:

I benefici consistenti della terapia con le statine, come mostrano in modo inequivocabile le prove cliniche, hanno permesso a queste classi di farmaci di essere al centro della terapia preventiva delle malattie cardiovascolari...

Rossi:

Mi permetto di aggiungere però che le linee guida dovrebbero essere tarate sulla specifica popolazione a cui si applicano e quindi ho dei dubbi che quelle americane vadano bene per noi.

I target di colesterolo consigliati dalle linee guida americane poi sono stati contestati in quanto otto su nove autori avevano dei conflitti di interesse (avevano ricevuto compensi per varie attività svolte per le ditte produttrici di statine). Una associazione di consumatori ha addirittura chiesto agli enti di controllo statunitensi di fare un'analisi indipendente sugli studi con le statine e di stilare nuove linee guida. Una meta-analisi degli RCT su adulti con malattia coronarica non ha dimostrato che LDL inferiore a 100 sia meglio di LDL compreso tra 100 e 130 (Wilt TJ et al. Arch Int Med 2004; 164:1427). Lo studio TNT (Treating New Targets) in cui venivano paragonati 80 mg/die a 10 mg/die di atorvastatina in



soggetti con coronaropatia stabile ha dimostrato una riduzione della morbilità e mortalità cardiache ma non totale e anzi nel gruppo trattato con i dosaggi più elevati c'era un aumento delle morti da cause non cardiache (N Engl J Med 2005 Apr 7; 352: 1425-35)

Se questo vale per la prevenzione secondaria, teniamo poi conto che in letteratura, come ho già detto, non tutti sono così entusiasti nel magnificare le virtù delle statine in prevenzione primaria. Per questi aspetti rimando comunque a quanto detto nel capitolo sul rischio cardiovascolare.

Vorrei solo aggiungere un commento circa il fatto di usare terapie che aumentano l'HDL: una meta-analisi degli studi disponibili non mostra benefici in termini di riduzione della mortalità cardiovascolare e totale con l'uso di fibrati in soggetti con precedenti eventi cardiaci nonostante ci fosse un aumento del colesterolo HDL e una riduzione del colesterolo LDL, dei trigliceridi e degli eventi coronarici (Birjmohun RS, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol January 18, 2005;45:185-97).

Mi sembra perciò che l'argomento sia per il momento ancora controverso e che si debba usare una certa prudenza nell'abbracciare incondizionatamente i suggerimenti delle linee guida...

Bolognesi:

Comunque io credo che nonostante la monoterapia con statine in dosi appropriate e insieme al cambio dello stile di vita sia sufficiente a trattare le dislipidemia in molti pazienti ad alto rischio, in altri pazienti con dislipidemia mista, spesso di natura familiare, sia necessaria una terapia combinata al fine di raggiungere i giusti livelli di LDL e di colesterolo non HDL. L'abbassamento intensivo dei lipidi con le statine, molto sicuro sia nella monoterapia sia nella terapia combinata, analogamente a quanto succede nella strategia della terapia antipertensiva, è particolarmente efficace se iniziato alle dosi giuste. Il medico perciò, deve assicurare il paziente sulla sicurezza della terapia combinata senza però trascurare un attento monitoraggio sia dei benefici sia dei possibili rischi. Ulteriori studi e verifiche nella pratica quotidiana sapranno rivelare il promettente ruolo delle nuove statine ancora più potenti, sull'efficacia e sicurezza nella terapia, singola o combinata, delle dislipidemie, sia in prevenzione primaria che secondaria.

Rossi:

Bene, se posso esprimere un commento finale, direi che la discussione è stata utile e proficua e ognuno ha potuto esprimere le proprie convinzioni. Anche se magari qualcuno dei nostri lettori, alla ricerca di certezze, potrà rimanere un pò deluso...

APPENDICE. LA CLASSIFICAZIONE DELLE DISLIPIDEMIE

Le dislipidemie vengono classificate secondo Friederickson in 5 classi, ma si tratta di una classificazione laboriosa e non usata in Medicina Generale.

Per completezza comunque ne riportiamo una forma semplificata:

Tipo I

Aumento dei chilomicroni (elevati trigliceridi esogeni)

Tipo II

Aumento dell'LDL (elevato colesterolo totale)

Tipo III

Aumento delle IDL (elevati colesterolo totale e trigliceridi)

Tipo IV

Aumento VLDL (elevati trigliceridi e colesterolo totale)

Tipo V

Aumento VLDL e chilomicroni (elevati trigliceridi e colesterolo totale)

Conviene anche richiamare alcuni concetti di fisiologia del metabolismo lipidico.

I chilomicroni derivano dai grassi elementari assorbiti a livello intestinale e sono formati per l'80-95% da trigliceridi e per il 2-7% da colesterolo; contengono le apoproteine E,B,C. Per opera delle lipoproteinlipasi vengono trasformati in remnant che si legano al recettore LRP epatico, il quale ne permette quindi il catabolismo.

Gli acidi grassi liberi plasmatici vengono trasformati, ad opera del fegato, in VLDL, che contengono trigliceridi per il 55-80% e colesterolo per il 5-15%, oltre ad Apo B,C,E.

Le VLDL vengono trasformate per breve tempo in forme intermedie (IDL) e poi in LDL (colesterolo per il 40-50%, trigliceridi per il 5-15% e Apo B). Le LDL vanno ai tessuti extraepatici oppure si legano al recettore per le LDL epatico che ne permette infine il catabolismo.

Le HDL vengono prodotte dal fegato e dall'intestino e contengono Apo C e Apo A, colesterolo per il 15-25%, trigliceridi per il 5-10%. Le HDL sono note come "spazzini" delle arterie in quanto legano colesterolo e trigliceridi in eccesso provenienti soprattutto dalle LDL. Vanno incontro a metabolismo epatico e successiva escrezione biliare.

Può essere però maggiormente utile una classificazione più semplice e pragmatica di quella di Frederickson, come schematizzato sotto:

DISLIPIDEMIE PRIMARIE

Ipercolesterolemia isolata



- a) ipercolesterolemia familiare
- b) ipercolesterolemia poligenica
- Ipertrigliceridemia isolata
- a) ipertrigliceridemia familiare
- b) deficit familiare di lipoprotein lipasi
- c) deficit familiare di apo C II
- Forme miste
- a) iperlipemia familiare combinata
- b) disbetalipoproteinemia

DISLIPIDEMIE SECONDARIE

Ipercolesterolemia: Ipotiroidismo, colestasi, sindrome nefrosica, porfiria, farmaci (progestinici, tiazidici, ciclosporina)

Ipertrigliceridemia: Obesità, diabete, insufficienza renale cronica, gravidanza, farmaci (estrogeni, betabloccanti, steroidi, tiazidici, resine sequestranti gli acidi biliari), epatite, LES, gammopatia monoclonale e mieloma, linfomi

Le ipercolesterolemie primarie sono rappresentate essenzialmente dalla ipercolesteromia familiare e dalla ipercolesterolemia poligenica.

L'ipercolesterolemia familiare è un disordine genetico che nella forma eterozigote si verifica in circa un soggetto ogni 500 individui. I valori di colesterolo totale sono generalmente superiori a 300 mg/dL e i malati vanno incontro a forme più o meno precoci di aterosclerosi, di solito attorno ai 40 anni. Sono presenti xantomi tendinei e xantelasmi. Le forme omozigoti sono rare e comportano valori molto elevati di colesterolo e un quadro di aterosclerosi precoce.

L'ipercolesteromia poligenica è dovuta a interazioni tra fattori genetici ed ambientali ed è la forma più frequente di ipercolesterolemia vista nella pratica. I valori di colesterolo sono elevati ma di solito non superano 330-350 mg/dL. Non ci sono xantomi. Non sempre è possibile mettere in evidenza una chiara familiarità a causa della diversa espressione genica.

È qui opportuno ricordare che il concetto di ipercolesterolemia non è un concetto matematico nel senso che nessuno ha stabilito quali sono i valori normali del colesterolo. Essi vanno interpretati nel contesto di una valutazione globale del rischio cardiovascolare. Così per un infartuato potremo parlare di ipercolesterolemia anche per valori di colesterolo totale di 190 mg/dL (valori inferiori alla soglia tradizionale della normalità che è di 200 mg/dL) se per esempio avesse un colesterolo LDL di 135 mg/dL perché per questo paziente questi valori sono elevati.

Le ipertrigliceridemie primarie sono costituite dalla ipertrigliceridemia familiare, dal deficit familiare di lipoprotein lipasi e dal deficit familiare di apo C II (raro).

La ipertrigliceridemia familiare è un disordine autosomico dominante in cui i trigliceridi sono aumentati e possono arrivare a fino a valori di 500-700 mg/dL; i pazienti hanno un aumento moderato del rischio coronarico.

Il deficit familiare di lipoprotein lipasi è un disordine recessivo. Nelle forme omozigoti i trigliceridi aumentano in modo considerevole (di solito superano 800-1000 mg/dL) e vi è un aumentato rischio di pancreatite, mentre il rischio aterosclerotico di per sé non è particolarmente aumentato. Nelle forme eterozigoti i trigliceridi sono aumentati in modo meno eclatante. In entrambe le forme l'ipertrigliceridemia si aggrava se i pazienti sono affetti da diabete o consumano pasti con abbondante contenuto di grassi o eccedono in alcolici. La dieta (povera di grassi e priva di alcol) ottiene spesso risultati ottimi.

Le forme miste sono costituite dalla iperlipemia familiare combinata e dalla disbetalipoproteinemia.

L'iperlipemia familiare combinata è caratterizzata da livelli elevati di trigliceridi (generalmente inferiori a 500-700 mg/dL) e ipercolesterolemia (generalmente inferiore a 400-500 mg/dL). È un disordine abbastanza comune perché colpisce circa un individuo ogni 100-200 e comporta un aumento del rischio aterosclerotico. Si può presentare in forme fenotipiche di gravità variabile, non ci sono xantomi o xantelasmi. Vi può essere, in diversi periodi, un aumento ora dei soli trigliceridi, ora del solo colesterolo.

La disbetalipoproteinemia è un disordine raro che comporta un aumento del rischio aterosclerotico; ci possono essere xantomi e strie palmari (linee giallastre sul palmo delle mani). Trigliceridi e colesterolo di solito non superano i 500 mg/dL. BIBLIOGRAFIA

1. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results, I: reduction in incidence of coronary heart disease; II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984;251:351-374.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-1389.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 1996;335:1001-1009.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998;339:1349-1357.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995;333:1301-1307.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA. 1998;279:1615-1622.
7. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med. 1999;341:410-418.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
9. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987;317:1237-1245.



10. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360-381.
11. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-1255.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al., for the Ascot Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158.
12. Executive Summary of the 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). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
13. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. *Drugs*. 2001;61:1835-1881.
14. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, et al. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 2001;88:265-269.
15. Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et al. Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*. 2001;158:407-416.
16. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care*. 2002;25:1198-1202.
17. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*. 2001;111:185-191.
18. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, et al. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation*. 1997;96:2468-2482.
19. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:S74-S77.
20. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*. 1997;80:106-107.
21. Gagne C, Bay HD, Weiss SR, et al. Efficacy and Safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-1091.
22. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2002;162:1568-1576.
23. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002;346:539-540.
24. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) Jones P.H.; Davidson M.H.; Stein E.A.; Bays H.E.; 25. McKenney J.M.; Miller E.; Cain V.A.; Bassetto J.W.; STELLAR Study Group&unknown; *The American Journal of Cardiology*, 15 July 2003, vol. 92, iss. 2, pp. 152-160(9).