

Linee guida AACE 2017

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS
& AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY
LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE
E LA PREVENZIONE DELLA MALATTIA CARDIO-VASCOLARE**

*Paul S. Jellinger, MD, MACE, Coordinatore¹; Yehuda Handelsman MD, FACP, FACE, FNLA, Co-
Coordinatore²; Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FNLA, FACE¹⁴; Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE⁴;
Vivian A. Fonseca, MD, FACE⁸; Alan J. Garber, MD, PhD, FACE⁹; George Grunberger, MD, FACP,
FACE¹⁰; Chris K. Guerin, MD, FNLA, FACE¹¹; David S. H. Bell, MD, FACP, FACE³; Jeffrey I.
Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU¹²; Rachel Pessah-Pollack, MD, FACE¹³; Kathleen
Wyne, MD, PhD, FNLA, FACE¹⁶; Donald Smith, MD, MPH, FACE¹⁵; Eliot A. Brinton, MD, FAHA,
FNLA⁵; Sergio Fazio, MD, PhD⁷ e Michael Davidson, MD, FACC, FACP, FNLA⁶*

**Traduzione e adattamento italiano 2020
a cura di Italian AACE Chapter
con il supporto di Associazione Medici Endocrinologi**



ITALIAN CHAPTER



Le linee guida per la pratica clinica dell'American Association of Clinical Endocrinologists sono dichiarazioni sviluppate sistematicamente per aiutare i professionisti in ambito sanitario nel processo decisionale medico in situazioni cliniche specifiche, ma non sostituiscono in alcun modo il giudizio autonomo di un professionista e non devono essere considerate come consigli medici.

La maggior parte del contenuto si basa su revisioni della letteratura. Nelle aree di incertezza è stato applicato il giudizio clinico. Queste linee guida sono un documento operativo che riflette lo stato dell'arte al momento della pubblicazione. Visti i rapidi progressi attesi nel campo, saranno inevitabili revisioni periodiche. Invitiamo i professionisti medici a usare queste informazioni unitamente al miglior giudizio clinico e non in sua sostituzione. Le raccomandazioni presentate potrebbero non essere adeguate in tutte le situazioni. Qualunque decisione del clinico sull'applicazione di queste linee guida deve essere presa alla luce delle risorse localmente disponibili e delle circostanze del singolo paziente.

Affiliazioni

¹Professor of Clinical Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, The Center for Diabetes & Endocrine Care, Hollywood, Florida; ²Medical Director & Principal Investigator, Metabolic Institute of America, Chair, AACE Diabetes Scientific Committee, Tarzana, California; ³Clinical Professor, University of Alabama, Director, Southside Endocrinology, Birmingham, Alabama; ⁴Clinical Professor, Mount Sinai School of Medicine, Editor, the *Journal of Diabetes*, New York, New York; ⁵Director, Atherometabolic Research, Utah Foundation for Biomedical Research, Salt Lake City, Utah; ⁶Professor, Director of the Lipid Clinic, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois; ⁷The William and Sonja Connor Chair of Preventive Cardiology, Professor of Medicine and Physiology & Pharmacology, Director, Center for Preventive Cardiology, Knight Cardiovascular Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon; ⁸Professor of Medicine and Pharmacology, Tullis Tulane Alumni Chair in Diabetes, Chief, Section of Endocrinology, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana; ⁹Professor, Departments of Medicine, Biochemistry and Molecular Biology, and Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ¹⁰Chairman, Grunberger Diabetes Institute, Clinical Professor, Internal Medicine and Molecular Medicine & Genetics, Wayne State University School of Medicine, Professor, Internal Medicine, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Visiting Professor, Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic,

Immediate Past President of the American Association of Clinical Endocrinologists, Chancellor of the American College of Endocrinology; ¹¹Clinical Assistant Professor of Medicine, University of California San Diego, San Diego, California, Immediate Past-President of the California Chapter of AACE; ¹²Clinical Professor of Medicine, Director, Metabolic Support, Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ¹³Assistant Clinical Professor, Mount Sinai School of Medicine, New York, ProHealth Care Associates, Division of Endocrinology, Lake Success, New York; ¹⁴Clinical Professor, Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, University California Irvine School of Medicine, Irvine, California, Co-Director, Diabetes Out-Patient Clinic, UCI Medical Center, Orange, California, Director & Principal Investigator, Diabetes/Lipid Management & Research Center, Huntington Beach, California; ¹⁵Endocrinologist, Clinical Lipidologist, Associate Professor of Medicine, Icahn School of Medicine Mount Sinai, Director Lipids and Metabolism, Mount Sinai Heart, New York, New York; ¹⁶Director, Adult Type 1 Diabetes Program, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio.

Indirizzare la corrispondenza a: American Association of Clinical Endocrinologists, 245 Riverside Avenue, Suite 200, Jacksonville, FL 32202. E-mail: publications@aace.com. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL
Per acquistare ristampe di questo articolo: www.aace.com/reprints.
Copyright © 2017 AACE

Estensori delle linee guida AACE/ACE per il trattamento delle dislipidemie e la prevenzione della malattia cardio-vascolare

Coordinatore

Paul S. Jellinger, MD, MACE

Co-Coordination

Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE

Componenti del gruppo responsabile della stesura

David S. H. Bell, MD, FACP, FACE

Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE Eliot A. Brinton, MD, FAHA, FNLA

Michael H. Davidson, MD, FACC, FACP, FNLA Sergio Fazio, MD, PhD

Vivian A. Fonseca, MD, FACE

Alan J. Garber, MD, PhD, FACE

George Grunberger, MD, FACP, FACE Chris K. Guerin, MD, FNLA, FACE

Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN, ECNU

Rachel Pessah-Pollack, MD, FACE

Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FNLA, FACE Donald A. Smith, MD, MPH, FACE

Kathleen Wyne, MD, PhD, FNLA, FACE

Revisori

Michael Bush, MD

Farhad Zangeneh, MD

Gruppo di lavoro delle linee guida AACE/ACE per il trattamento delle dislipidemie e la prevenzione della malattia cardio-vascolare

Presidente

Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE, FNLA

Membri del gruppo di lavoro

David S. H. Bell, MD, FACP, FACE

Zachary T. Bloomgarden, MD, MACE

Eliot A. Brinton, MD, FAHA, FNLA

Sergio Fazio, MD, PhD

Vivian A. Fonseca, MD, FACE

Alan J. Garber, MD, PhD, FACE

George Grunberger, MD, FACP, FACE

Chris K. Guerin, MD, FNLA, FACE

Paul S. Jellinger, MD, MACE

Paul D. Rosenblit, MD, PhD, FNLA, FACE

Donald A. Smith, MD, MPH, FACE

Kathleen Wyne, MD, PhD, FNLA, FACE

Consigliere Speciale

Michael H. Davidson, MD, FACC, FACP, FNLA

Alla contestualizzazione italiana a cura di Italian AACE Chapter hanno collaborato:

- Roberto Attanasio, Ambulatorio di Endocrinologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Giorgio Borretta, Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo
- Anna Nelva, SSD Diabetologia e Endocrinologia, Ospedale degli Infermi di Biella, ASL BI
- Enrico Papini, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
- Maria Chantal Ponziani, SSD Diabetologia, ASL di Novara, PO di Borgomanero
- Francesca Gaia Provenzano: Diabetologia e Impianto dei microinfusori, Ospedale Civico di Partinico, ASP Palermo
- Fulvio Sileo: Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- Francesco Tassone, Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo

Abbreviazioni

4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; **AACE** = American Association of Clinical Endocrinologists; **ACC** = American College of Cardiology; **ACE** = American College of Endocrinology; **ACS** = sindrome coronarica acuta; **AFCAPS/TexCAPS** = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; **AHA** = American Heart Association; **AIM-HIGH** = Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides trial; **ASCVD** = malattia cardio-vascolare aterosclerotica; **ATP** = Adult Treatment Panel; **apo** = apolipoproteina; **BIP** = Bezafibrate Infarction Prevention trial; **BMI** = indice di massa corporea; **CABG** = by-pass coronarico; **CARDS** = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; **CDP** = Coronary Drug Project trial; **CHD** = cardiopatia ischemica; **CKD** = nefropatia cronica; **CRP** = proteina C-reattiva; **CV** = cardio-vascolare; **CVA** = ictus; **CVD** = malattia CV; **DMT1** = diabete mellito tipo 1; **DMT2** = diabete mellito tipo 2; **FH** = ipercolesterolemia familiare; **FIELD** = Secondary Endpoints from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes trial; **HATS** = HDL-Atherosclerosis Treatment Study; **HbA1c** = emoglobina glicata; **HDL-C** = colesterolo HDL; **HHS** = Helsinki Heart Study; **HIV** = virus dell'immuno-deficienza umana; **HPS** = Heart Protection Study; **HPS2-THRIVE** = Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events trial; **hsCRP** = CRP ad alta sensibilità; **IC** = intervallo di confidenza; **IMPROVE-IT** = Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; **JUPITER** = Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; **LDL-C**

= colesterolo LDL; **LE** = livello di evidenza; **LG** = linea guida; **Lp-PLA2** = fosfolipasi A2 associata a lipoproteina; **MESA** = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; **MI** = infarto miocardico; **MLE** = miglior livello di evidenza; **MRFIT** = Multiple Risk Factor Intervention Trial; **NCEP** = National Cholesterol Education Program; **NHLBI** = National Heart, Lung, and Blood Institute; **PCOS** = sindrome dell'ovaio policistico; **PCSK9** = proprotein-convertase subtilisin/kexin type 9; **TG** = trigliceridi; **TNT** = Treating to New Targets trial; **TOS** = terapia ormonale sostitutiva; **VA-HIT** = Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial; **VLDL-C** = colesterolo VLDL.

RIASSUNTO

Obiettivo. Queste linee guida (LG) sono state sviluppate su mandato dei Consigli Direttivi dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e dell'American College of Endocrinology (ACE) e sono conformi ai protocolli AACE per la produzione standardizzata di LG per la pratica clinica.

Metodi. Le raccomandazioni sono basate su un'accurata revisione delle evidenze cliniche, inglobando in modo trasparente la loro valutazione soggettiva, secondo i protocolli di stesura delle LG AACE/ACE.

Risultati. Il riassunto operativo di questo documento contiene 87 raccomandazioni, 45 delle quali sono di grado A (51.7%), 18 di grado B (20.7%), 15 di grado C (17.2%) e 9 (10.3%) di grado D. Queste raccomandazioni dettagliate, basate sull'evidenza, consentono un processo decisionale clinico ricco di sfumature, che affronta molteplici aspetti del trattamento medico nel mondo reale. La base di evidenza presentata nell'Appendice fornisce le informazioni rilevanti a sostegno delle raccomandazioni del riassunto operativo. Questo aggiornamento contiene 695 riferimenti bibliografici, di cui 203 (29.2%) sono con livello di evidenza (EL) 1 (forte), 137 (19.7%) con LE 2 (intermedio), 119 (17.1%) con LE 3 (debole) e 236 (34.0%) con LE 4 (assenza di evidenza clinica).

Conclusione. Questa LG è uno strumento pratico, che può essere usato da endocrinologi, altri professionisti sanitari, organizzazioni e istituzioni sanitarie per ridurre rischi e conseguenze delle dislipidemie. Fornisce una guida per lo screening e la valutazione del rischio e dà raccomandazioni terapeutiche per un'ampia gamma di individui con vari disordini del metabolismo lipidico. Le raccomandazioni pongono l'accento sull'importanza che il colesterolo LDL (LDL-C) in alcuni individui venga abbassato fino a livelli inferiori rispetto a quanto raccomandato in passato e per una migliore stratificazione del rischio favoriscono la misurazione del contenuto di calcio nelle arterie coronarie e dei marcatori infiammatori. Attenzione particolare viene dedicata ai pazienti diabetici, ai portatori di ipercolesterolemia familiare (FH), alle donne e ai

giovani con dislipidemia. A sostegno delle decisioni sul trattamento vengono forniti dati clinici e di costo-efficacia (**Endocr Pract 2017, Suppl 2, 23: 1-87**).

I. INTRODUZIONE

Nel 2016, circa 660.000 soggetti negli USA hanno avuto un nuovo evento coronarico (definito come primo ricovero per infarto [MI] o morte per malattia cardio-vascolare aterosclerotica [ASCVD]), e circa 305.000 una recidiva. L'incidenza annuale stimata di MI è di 550.000 nuovi episodi e di 200.000 recidive. L'età media al momento del primo MI è 65.1 anni negli uomini e 72.0 anni nelle donne. La dislipidemia è un fattore di rischio primario maggiore per ASCVD, che ne può costituire un pre-requisito e può comparire anche prima che entrino in gioco altri fattori di rischio maggiori. I dati epidemiologici suggeriscono anche che l'ipercolesterolemia e forse la stessa aterosclerosi coronarica costituiscano fattori di rischio per gli eventi ischemici cerebro-vascolari (CVA). Secondo dati del periodo 2009-2012, oltre 100 milioni di soggetti adulti ≥ 20 anni negli USA hanno livelli di colesterolemia totale ≥ 200 mg/dL e circa 31 milioni ≥ 240 mg/dL. Esistono evidenze sempre maggiori che l'insulino-resistenza, che porta ad aumentati livelli plasmatici di trigliceridi (TG) e colesterolo LDL (LDL-C) e diminuiti livelli di colesterolo HDL (HDL-C), costituisca un importante fattore di rischio per vasculopatia periferica, ictus e ASCVD.

L'analisi dell'andamento nazionale dei valori lipidici nell'arco di 30 anni mostra un miglioramento dei livelli di colesterolo totale e LDL-C. Questo può essere in parte spiegato dal continuo aumento nell'utilizzo di terapie ipolipemizzanti (il tasso d'uso auto-riportato di questi farmaci è del 38%). Però, il 69% degli adulti negli USA ha concentrazioni di LDL-C > 100 mg/dL. Inoltre, il raddoppio della prevalenza di soggetti obesi, l'alta percentuale di ipertrigliceridemia (33%) e la correlazione fra obesità e ipertrigliceridemia indicano la necessità di vigilanza continua da parte dei medici per ridurre il rischio di ASCVD.

Questa linea guida (LG) per la pratica clinica è mirata alla diagnosi e al trattamento della dislipidemia e alla prevenzione della malattia cardio-vascolare (CVD). Il mandato per questa LG è stato di fornire una guida pratica agli endocrinologi per ridurre i rischi e le conseguenze della dislipidemia. Questa LG costituisce un approfondimento e un aggiornamento di altre LG già esistenti in letteratura, come quella di AACE per la diagnosi e il trattamento della dislipidemia e la prevenzione dell'aterosclerosi, ed è complementare al piano di trattamento integrato per il diabete mellito di AACE. Le LG del National Cholesterol Education Program (NCEP) costituiscono la pietra miliare e la colonna portante di questo documento.

L'originalità di questa LG deriva dalla proposta di utilizzare i livelli di apolipoproteina (apo) B e/o la concentrazione delle particelle LDL per modulare meglio gli sforzi tesi a ottenere un'efficace diminuzione di LDL-C, dalle raccomandazioni per lo

screening di soggetti di età differente, con l'identificazione di aspetti particolari relativi a bambini e adolescenti. Questa LG affronta anche le sfide particolari associate all'aterosclerosi e alla cardiopatia nelle donne; ribadisce l'importanza dell'abbassamento di LDL-C e sostiene l'opportunità di misurare i marcatori infiammatori per meglio stratificare il rischio in certe situazioni. Infine, questa LG presenta una valutazione costo-efficacia del trattamento ipolipemizzante.

Il documento è organizzato come risposta a differenti quesiti clinici, con un riassunto operativo delle raccomandazioni-chiave, seguito dalla base di evidenza a loro supporto. Gli obiettivi di questa LG sono fornire:

- una panoramica delle raccomandazioni per lo screening, la valutazione del rischio e le raccomandazioni terapeutiche per differenti disordini del metabolismo lipidico;
- considerazioni particolari per i casi in cui la dislipidemia riguarda soggetti con diabete, donne e bambini/adolescenti;
- dati di costo/efficacia a sostegno del processo decisionale sulla terapia.

II. METODI

Questo capitolo è identico a quello delle altre LG prodotte da AACE e non è quindi stato qui riportato.

III. RIASSUNTO OPERATIVO

In questo aggiornamento, ci sono 87 raccomandazioni, 45 delle quali (51.7%) sono di grado A, 18 (20.7%) di grado B, 15 (17.2%) di grado C e 9 (10.3%) di grado D. C'è una maggior percentuale di raccomandazioni di grado A o B (72%) rispetto a quelle di grado C e D (28%). La base di evidenza qui presentata fornisce le informazioni rilevanti per le raccomandazioni del riassunto operativo.

3Q1. COME ESEGUIRE UNO SCREENING PER ARRIVARE ALLA DIAGNOSI DI DISLIPIDEMIA?

3Q1.1. Valutazione globale del rischio

- **R1.** Identificare i fattori di rischio che consentono una terapia personalizzata e ottimale della dislipidemia (tabella 1) (**Grado A; MLE 1**).
- **R2.** In relazione agli studi epidemiologici, i pazienti con diabete di tipo 2 (DMT2) devono essere considerati a rischio alto, molto alto o estremo per ASCVD (tabella 2) (**Grado B; MLE 3; aumentato di grado per l'alta rilevanza**).

- **R3.** In relazione a studi epidemiologici e prospettici di coorte, i pazienti con diabete di tipo 1 (DMT1) di durata > 15 anni o con 2 o più fattori di rischio cardio-vascolare (CV) maggiori (p.e., albuminuria, nefropatia cronica [CKD] in stadio 3/4, inizio del controllo intensivo oltre 5 anni dopo la diagnosi), scarso controllo dell'emoglobina HbA1c (HbA1c) o insulino-resistenza con sindrome metabolica devono essere considerati con un rischio equivalente a quelli con DMT2 (tabella 3) (**Grado B; MLE 2**).
- **R4.** Bisogna valutare il rischio a 10 anni (alto, intermedio o basso) di un evento coronarico utilizzando uno o più dei seguenti strumenti (tabella 4) (**Grado C; MLE 4, aumentato di grado per costo-efficacia**):
 - valutazione del rischio di Framingham (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/hard-coronary-heart-disease-10-year-risk/>);
 - rischio a 10 anni secondo il Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), con calcolatore delle calcificazioni coronariche (<https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>);
 - punteggio di rischio Reynolds, che comprende CRP ad alta sensibilità (hsCRP) e anamnesi familiare di ASCVD prematura (<http://www.reynoldsriskscore.org>);
 - motore di rischio dell'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) per calcolare il rischio di ASCVD nei pazienti con DMT2 (<https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine>).
- **R5.** Un'attenzione particolare deve essere posta alla valutazione del rischio di ASCVD nelle donne, con la determinazione del rischio a 10 anni (alto, intermedio o basso) di un evento coronarico usando il punteggio di rischio Reynolds (<http://www.reynoldsriskscore.org>) o l'algoritmo di Framingham per la valutazione del rischio (<http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/hard-10-year-risk.php>) (tabella 4) (**Grado C; MLE 4, aumentato di grado per costo-efficacia**).
- **R6.** Nell'infanzia e nell'adolescenza la dislipidemia deve essere diagnosticata e trattata il più presto possibile, per ridurre i livelli di LDL-C in grado di aumentare il rischio di eventi CV nella vita adulta (tabella 5) (**Grado A; MLE 1**).
- **R7.** Nel caso la **concentrazione** di HDL-C sia > 60 mg/dL, si deve sottrarre un fattore di rischio dal profilo di rischio individuale complessivo (**Grado B; MLE 2**).

Tabella 1
Fattori di rischio maggiori per malattia cardio-vascolare aterosclerotica (ASCVD)

Fattori di rischio maggiori	Fattori di rischio ulteriori	Fattori di rischio non tradizionali
Invecchiamento ^{a,d} ⬆ Colesterolemia totale ^{a,b,d} ⬆ Non-HDL-C ^d ⬆ LDL-C ^{a,d} Basso HDL-C ^{a,d,e} Diabete mellito ^{a-d} Ipertensione ^{a-d} Nefropatia cronica stadio 3,4 ^h Fumo di sigaretta ^{a-d} Anamnesi familiare per ASCVD ^{a,d,g}	Obesità, obesità addominale ^{c,d} Anamnesi familiare per dislipidemia ^d ⬆ LDL-C piccole e dense ^d ⬆ Apo B ^d ⬆ Concentrazione particelle LDL Ipertrigliceridemia a digiuno/post-prandiale ^d PCOS ^d Triade dislipidemica ^f	⬆ Lipoproteina (a) ⬆ Fattori della coagulazione ⬆ Marcatori flogistici (hsCRP; Lp-PLA ₂) ⬆ Omocisteina Isoforma Apo E4 ⬆ Uricemia ⬆ Residui ricchi di TG

Abbreviazioni: apo = apolipoproteina; ASCVD = malattia cardio-vascolare aterosclerotica; hsCRP = CRP ad alta sensibilità; Lp-PLA₂ = fosfolipasi associata a lipoproteine; PCOS = sindrome dell'ovaio policistico; TG = trigliceridi.

^a Fattori di rischio identificati nello studio di Framingham.

^b Fattori di rischio identificati nello studio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial).

^c Fattori di rischio identificati nello studio INTERHEART.

^d Fattori di rischio identificati in LG e position statement (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, Position Statement AACE su Sindrome dell'Ovaio Policistico, Position Statement AACE su Sindrome dell'Insulino-resistenza, Standards of Care 2009 dell'American Diabetes Association, Consensus Statement American Diabetes Association/American College of Cardiology su Gestione delle Lipoproteine nei Pazienti con Rischio Cardio-metabolico, documento del National Lipid Association su Utilità Clinica dei Marcatori Infiammatori e Test Avanzati sulle Lipoproteine).

^e L'aumento di HDL-C è un fattore protettivo.

^f Ipertrigliceridemia, basso HDL-C ed eccesso di LDL-C piccole e dense.

^g Diagnosi certa di infarto miocardico o morte improvvisa prima dei 55 anni nel padre o in altri parenti maschi di primo grado o prima dei 65 anni nella madre o in altre parenti femmine di primo grado.

^h Basato su analisi combinata di studi di popolazione (N = 22.634).

Tabella 2
Categorie di rischio per ASCVD e obiettivi di LDL-C per il trattamento

Categoria di rischio	Fattori di rischio ^a / rischio a 10 anni ^b	Obiettivi di trattamento		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Rischio estremo	- ASCVD progressiva, compresa angina instabile, nei pazienti che hanno raggiunto LDL-C < 70 mg/dL - Malattia CV accertata in pazienti con DM, CKD stadio 3/4 o FH eterozigote - Anamnesi di ASCVD prematura (< 55 anni negli uomini, < 65 anni nelle donne)	< 55	< 80	< 70
Rischio molto alto	- Diagnosi certa o recente ricovero per ACS, vasculopatia coronarica, carotidea o periferica, rischio a 10 anni > 20% - Diabete o CKD stadio 3/4 con ≥ 1 fattori di rischio - FH eterozigote	< 70	< 100	< 80
Rischio alto	≥ 2 fattori di rischio e rischio a 10 anni 10-20% - Diabete o CKD stadio 3/4 senza altri fattori di rischio	< 100	< 130	< 90
Rischio moderato	≤ 2 fattori di rischio e rischio a 10 anni < 10%	< 100	< 130	< 90
Rischio basso	Non fattori di rischio	< 130	< 160	NR

Abbreviazioni: ACS = sindrome coronarica acuta; ASCVD = malattia cardio-vascolare aterosclerotica; CKD = nefropatia cronica; DM = diabete mellito; NR = non raccomandati.

^a Fattori di rischio maggiori indipendenti sono: aumento LDL-C, sindrome dell'ovaio policistico, fumo di sigaretta, ipertensione (pressione ≥ 140/90 mm Hg o terapia anti-ipertensiva), basso HDL-C (< 40 mg/dL), anamnesi familiare di coronaropatia (negli uomini, parenti di primo grado < 55 anni; nelle donne, parenti di primo grado < 65 anni), nefropatia cronica stadio 3/4, evidenza di calcificazioni coronariche, età (uomini ≥ 45; donne ≥ 55). Sottrarre 1 fattore di rischio se il soggetto ha HDL-C alto.

^b Si applica il punteggio di rischio di Framingham per determinare il rischio a 10 anni.

Riprodotta con autorizzazione da Garber et al. *Endocr Pract* 2017, 23: 207-238.

Tabella 3 Componenti della sindrome di insulino-resistenza	
1. Qualunque tipo di intolleranza al glucosio	Alterata glicemia a digiuno Ridotta tolleranza al glucosio
2. Alterato metabolismo dell'acido urico	Iperuricemia Alterata clearance renale dell'acido urico
3. Dislipidemia	Aumento TG Diminuzione HDL-C Diametro delle particelle di LDL (piccole e dense) Accumulo post-prandiale di lipoproteine ricche di TG
4. Alterazioni emodinamiche	Attività del sistema nervoso simpatico Ritenzione renale di sodio Pressione arteriosa (~50% dei pazienti ipertesi sono insulino-resistenti)
5. Fattori pro-trombotici	Inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno Fibrinogeno
6. Marcatori di infiammazione	Proteina C-reattiva, leucociti, ecc.
7. Disfunzione endoteliale	• Adesione delle cellule mononucleari • Concentrazione plasmatica delle molecole di adesione cellulare • Concentrazione plasmatica di dimetil-arginina asimmetrica • Vasodilatazione endotelio-dipendente

Tabella 4 Strumenti chiave per l'attribuzione del punteggio al rischio cardio-vascolare: Framingham, MESA, Reynolds e UKPDS		
Rischio globale di Framingham Fattori di rischio/domande incluse	Gruppo di rischio / rischio globale di Framingham (rischio assoluto di ASCVD a 10 anni)	Esempi clinici
Strumento per il calcolo del rischio a 10 anni di avere un attacco cardiaco nei soggetti > 20 anni che non hanno cardiopatia o diabete (usando i dati del Framingham Heart Study): Età: anni Sesso: ☐ femminile ☐ maschile Colesterolo totale: mg/dL Colesterolo HDL:mg/dL Fumatore (nell'ultimo mese): ☐ No ☐ Sì Pressione sistolica: mm Hg Trattamento anti-ipertensivo in corso ☐ No ☐ Sì Calcola	Alto: > 20%	• Coronaropatia accertata • Malattia cerebro-vascolare • Arteriopatia periferica • Aneurisma aorta addominale • Diabete mellito • Nefropatia cronica
	Intermedio: 10-20%	• Coronaropatia subclinica • Sindrome metabolica • Fattori di rischio multipli ^a • Marcato aumento di un singolo fattore di rischio ^b • Parente/i di primo grado con coronaropatia a insorgenza precoce
	Basso: < 10%	• Può comprendere donne con fattori di rischio multipli, sindrome metabolica, uno o nessun fattore di rischio
	Ottimale: < 10%	• Livelli ottimali di fattori di rischio e stile di vita cardiologicamente sano
Rischio di sviluppare un attacco cardiaco o morire per cause coronariche nei prossimi 10 anni: • alto: > 20%; • intermedio: 10-20%; • basso: < 10%. ^a I pazienti con molteplici fattori di rischio possono rientrare in ognuna delle 3 categorie con il punteggio di Framingham. ^b La maggior parte delle donne con un singolo fattore di rischio grave ha un rischio a 10 anni ≤ 10%.		

Continua alla pagina successiva

Tabella 4 (continua)	
Punteggio di rischio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Fattori di rischio/domande incluse Rischio MESA di ASCVD a 10 anni con calcificazioni coronariche: Sesso: ☐ Maschio ☐ Femmina Età (45-85 anni): anni Calcificazioni coronariche: Agatston Etnia (scegline una): ☐ Caucasica ☐ Cinese ☐ Afro-Americana ☐ Ispanica Diabete: ☐ Sì ☐ No Fumatore attuale: ☐ Sì ☐ No Anamnesi familiare di attacco cardiaco: ☐ Sì ☐ No Colesterolo totale: mg/dL Colesterolo HDL: mg/dL Pressione sistolica: mm Hg Terapia ipolipemizzante: ☐ Sì ☐ No Terapia anti-ipertensiva: ☐ Sì ☐ No Calcola il rischio di ASCVD a 10 anni	Risultati del calcolo del rischio - La validazione esterna ha fornito l'evidenza di ottima discriminazione e calibrazione. - Nella validazione rispetto a studi esistenti la statistica C di Harrell variava da 0.779 a 0.816. - La differenza nel rischio stimato a 10 anni tra eventi e non eventi era circa 8-9%, a indicare un'eccellente discriminazione. - La calibrazione media ha trovato un rischio predetto medio a 10 anni entro metà della percentuale del tasso di eventi osservati. - Il test predice il rischio a 10 anni di un evento ASCVD.
Punteggio di rischio Reynolds Fattori di rischio/domande incluse Il punteggio di rischio Reynolds predice il rischio a 10 anni di attacco cardiaco, CVA, o altre cardiopatie maggiori in soggetti sani senza diabete. Etàanni (≤ 80) Fumatore attuale: ☐ Sì ☐ No Pressione sistolica: mm Hg Colesterolo totale: mg/dL o mmol/L Colesterolo HDL: mg/dL o mmol/L hsCRP mg/L I genitori hanno avuto un attacco cardiaco prima dei 60 anni? ☐ Sì ☐ No Calcola il rischio a 10 anni	Risultati del calcolo del rischio - In confronto al rischio a 10 anni attribuito con il punteggio ATP III/Framingham: - cambia molto poco nella classificazione dei soggetti a rischio molto basso (< 5%); - viene riclassificato il 30% di quelli classificati con rischio 5-10% secondo ATP III; - viene riclassificato il 29% di quelli classificati con rischio 10-20% secondo ATP III; - viene riclassificato il 25% di quelli classificati con rischio ≥ 20% secondo ATP III; - Il rischio di ASCVD viene classificato come basso (< 5%), da basso a moderato (5-10%), da moderato ad alto (10-20%) e alto (≥ 20%).
Punteggio di rischio UKPDS Fattori di rischio/domande incluse Il motore di rischio UKPDS è un modello per la stima del rischio di ASCVD nei pazienti con DMT2 (questo rischio è fino a 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale) Età: anni Peso: kg Altezza: cm Sesso: ☐ Maschio ☐ Femmina Colesterolo HDL: mmol/L Colesterolo totale: mg/L Pressione sistolica: mm Hg Fumatore: ☐ Sì ☐ No Etnia Afro-Caraibica? ☐ Sì ☐ No HbA1c: % Durata del diabete (anni): (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20) Sedute settimanali di esercizio: (1, 2, 3, 4, >5) Calcola il rischio	Risultati del calcolo del rischio - I tassi di sopravvivenza predetti dal modello di rischio UKPDS sono simili a quelli osservati nello studio UKPDS, ben dentro l'intervallo di confidenza non-parametrico. - I tassi di sopravvivenza predetti sono aggiustati per HbA1c, pressione arteriosa e fattori di rischio lipidici. - Nei pazienti con DMT2 senza cardiopatia nota, il motore di rischio UKPDS fornisce stima del rischio e intervallo di confidenza al 95% per: - coronaropatia fatale e non fatale; - coronaropatia fatale; - CVA fatale e non fatale; - CVA fatale.
Abbreviazioni: ATP III = Adult Treatment Panel III; ASCVD = malattia cardio-vascolare aterosclerotica; CVA = incidente cerebro-vascolare; HbA1c = emoglobina glicata; hsCRP = CRP ad alta sensibilità; MI = infarto miocardico; DMT2 = diabete mellito tipo 2; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.	

Tabella 5 Classificazione dei livelli di LDL-C nei bambini e negli adolescenti	
Categoria	LDL-C (mg/dL)
Accettabile	< 100
Borderline	100-129
Alto	≥ 130

- **R8.** Nella valutazione del rischio bisogna incorporare la classificazione dei livelli di TG per modulare le decisioni terapeutiche (tabella 6) (**Grado B; MLE 2**).

Tabella 6 Classificazione delle ipertrigliceridemie		
Categoria TG	Concentrazione TG (mg/dL)	Obiettivo
Normale	< 150	< 150 mg/dL
Borderline-alto	150-199	
Alto	200-499	
Molto alto	≥ 500	

3Q1.2. Screening

Ipercolesterolemia familiare

- **R9.** Deve essere eseguito uno screening per FH (**Grado C; MLE 4, aumentato di grado per costo-efficacia**) in presenza di anamnesi familiare positiva per:
 - ASCVD prematura (diagnosi certa di MI o morte improvvisa prima dei 55 anni nei parenti maschi di primo grado o prima dei 65 anni nelle parenti femmine di primo grado), oppure
 - livelli elevati di colesterolo (totale, non-HDL e/o LDL) compatibili con FH.

Adulti con diabete

- **R10.** Eseguire uno screening annuale per dislipidemia in tutti gli adulti con DMT1 o DMT2 (**Grado B; MLE 2**).

Giovani adulti (uomini di 20-45 anni, donne di 20-55 anni)

- **R11.** In tutti gli adulti dopo i 20 anni bisogna valutare la presenza di dislipidemia ogni 5 anni nell'ambito di una valutazione globale del rischio (**Grado C; MLE 4, aumentato di grado per costo-efficacia**).

Adulti di mezza età (uomini di 45-65 anni, donne di 55-65 anni)

- **R12.** Nei soggetti di mezza età, in assenza di fattori di rischio per ASCVD, bisogna eseguire uno screening per dislipidemia almeno una volta ogni 1-2 anni. Si raccomanda di aumentare la frequenza dei controlli in presenza di fattori di rischio multipli per ASCVD (**Grado A; MLE 1**).

- **R13.** La frequenza dei controlli lipidici si deve basare sulle circostanze cliniche individuali e sul giudizio clinico (**Grado C; MLE 4, aumentato di grado per costo-efficacia**).

Anziani (ultra65enni)

- **R14.** Bisogna eseguire uno screening annuale per dislipidemia negli anziani senza o con 1 fattore di rischio per ASCVD (**Grado A; MLE 1**).
- **R15.** Bisogna eseguire una valutazione dei lipidi negli anziani che hanno molteplici fattori di rischio globale per ASCVD (oltre all'età) (**Grado C; MLE 4, aumentato di grado per costo-efficacia**).
- **R16.** Poiché la necessità di screening in questo gruppo dipende dall'età e dal rischio ma non dal sesso, il comportamento deve essere uguale per uomini e donne (**Grado A; MLE 1**).

Bambini e adolescenti

- **R17.** Nei bambini a rischio di FH (p.e. anamnesi familiare di malattia CV prematura o di ipercolesterolemia), lo screening deve essere eseguito a 3 anni di età, ripetuto fra 9 e 11 anni e poi a 18 anni (**Grado B; MLE 3, aumentato di grado per costo-efficacia**).
- **R18.** Negli adolescenti dopo i 16 anni bisogna eseguire lo screening ogni 5 anni. La frequenza deve essere intensificata nei soggetti con fattori di rischio per ASCVD, sovrappeso o obesità, altri elementi della sindrome da insulino-resistenza, o anamnesi familiare positiva per ASCVD prematura (**Grado B; MLE 3, aumentato di grado per costo-efficacia**).

0 1. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 1. Rileviamo che nelle LG europee sulla prevenzione CV (1) vengono inseriti tra i fattori di rischio CV ed estesamente trattati alcuni fattori non tradizionali: fattori psico-sociali, pazienti trattati per tumore, malattie autoimmuni, disfunzione erettile, deprivazione sociale, obesità e obesità centrale, inattività fisica, malattie infiammatorie croniche immuno-mediate, patologie psichiatriche maggiori, terapia per infezione da HIV, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, sindrome delle apnee ostruttive del sonno, e, nuova entrata del 2019, steatosi epatica non alcolica. Appaiono particolarmente interessanti, rispetto alle precedenti LG europee (2):

- l'esplicito inserimento fra i fattori di rischio della PCOS, che comporta una condizione di insulino-resistenza;
- l'inserimento di Lp-PLA2 come indicatore di infiammazione vascolare non influenzato dall'obesità.

Nella stratificazione del rischio CV adottata dalle LG AACE è stata introdotta per la prima volta la categoria di rischio estremo. Questa scelta ha costituito

un'importante novità rispetto a tutte le precedenti valutazioni del rischio CV, anche per la contestuale raccomandazione, per i pazienti in questa categoria, di raggiungere un obiettivo di LDL-C < 55 mg/dL, più basso di quanto indicato in precedenza.

Alla luce delle evidenze recenti, anche le LG europee del 2019 (1) hanno modificato, abbassandoli, gli obiettivi di LDL-C (v. raccomandazioni successive, dedicate alla terapia). Inoltre, riconoscendo di fatto una categoria di rischio ancora maggiore di quello "molto alto", in analogia con il documento AACE, le stesse LG individuano una sottoclasse riguardante pazienti già affetti da patologia CV aterosclerotica, che presentino il secondo evento entro 2 anni e in corso di terapia con statine alla massima dose tollerata, per i quali viene suggerito di considerare un target di LDL-C < 40 mg/dL.

Il riscontro all'ecodoppler di placche aterosclerotiche carotidee o femorali, come anche di patologia coronarica significativa con coronarografia o TC, sono fattori in grado di modificare la stima del rischio in pazienti apparentemente a rischio basso o moderato, da riclassificare per questi reperti nella categoria di rischio molto alto (3-5).

Ulteriori condizioni che configurano da sole la presenza di rischio alto o molto alto (in accordo anche con ESC/EAS 2019) sono punteggio di calcificazioni coronariche (CAC score) > 100 (6) e livelli di Lp(a) estremamente elevati (7).

Viceversa, in caso di pazienti asintomatici, a rischio basso o moderato e candidabili a terapia con statine perché non a target, in presenza di CAC score = 0 si può considerare di soprassedere alla terapia, programmando una rivalutazione a 5-10 anni (8).

In accordo anche con le LG europee più recenti, la determinazione di Lp(a) può essere usata, oltre che per identificare i soggetti con livelli molto elevati, anche per riclassificare pazienti borderline fra rischio moderato e alto (1,7,9-13).

In accordo con le indicazioni ESC/EAS, l'uso di tecniche di imaging non è comunque giustificato in pazienti a basso rischio non candidabili a terapia con statine, in considerazione del basso guadagno diagnostico a fronte di maggiori costi e rischio radiologico (in particolare per donne a basso rischio) (1).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016, 37: 2315-81.
3. Baber U, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid

atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2015, 65: 1065-74.

4. McDermott MM, et al. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017, 10: 1003-12.
5. Sillesen H, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018, 19: 1042-50.
6. Perrone-Filardi P, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011, 32: 1986-93, 1993a, 1993b.
7. Mortensen MB, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018, 11: 221-30.
8. Burgess S, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies. A Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018, 3: 619-27.
9. Garg PK, et al. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018, 12: 493-9.
10. Erqou S, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009, 302: 412-23.
11. Clarke R, et al; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009, 361: 2518-28.
12. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61: 1146-56.
13. Verbeek R, et al. Population and assay thresholds for the predictive value of lipoprotein (a) for coronary artery disease: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Lipid Res* 2016, 57: 697-705.

R 2-3. È importante sottolineare che in Italia i risultati degli studi eseguiti sui pazienti con DMT2 dimostrano un rischio CV inferiore rispetto a quello di diabetici appartenenti a popolazioni nordeuropee o statunitensi (1). Inoltre, l'associazione tra compenso glicemico e macro-angiopatia risulta meno forte di quella riscontrata con la micro-angiopatia. Si suggerisce una stratificazione del rischio CV anche nei pazienti diabetici senza evidenza di complicanze CV, in base all'età e alla presenza di uno o più fattori di rischio (1):

- rischio moderato per pazienti giovani (DM1 < 35 anni, DM2 < 50 anni) con DM di durata < 10 anni, senza altri fattori di rischio, in cui si raccomanda la determinazione di albuminuria ed eGFR per stratificare il rischio (la presenza di retinopatia e/o neuropatia e/o nefropatia va comunque considerata come indicatore di rischio aumentato);
- rischio alto se DM senza danno d'organo, con durata di diabete ≥ 10 anni o un altro fattore di rischio associato;
- rischio molto alto se DM con danno d'organo o almeno tre fattori di rischio maggiori, o esordio precoce di DM di lunga durata (> 20 anni).

Analogamente, nelle ultime LG lipidologiche europee ESC/EAS 2019 (2) è stato meglio caratterizzato il rischio CV nei pazienti diabetici (in precedenza considerati per definizione a rischio elevato/molto elevato), che può essere invece considerato moderato in pazienti giovani (DM1 < 35 anni, DM2 < 50 anni) con durata di malattia diabetica < 10 anni, senza altri fattori di rischio (corrispondenti a uno SCORE 1-5%). Nella stratificazione del rischio CV adottata dalle LG AACE viene identificata la categoria di rischio estremo, dove rientrano i pazienti affetti da diabete complicato da malattia CV, in cui la gestione della terapia, alla luce delle nuove LG del diabete e dei nuovi e recentissimi studi milari (6-11), deve includere il controllo della pressione arteriosa (< 130/80 mm Hg secondo le LG ipertensione ESC/ESH 2018-12), l'impiego di analoghi GLP-1 e inibitori SGLT-2, che hanno dimostrato una riduzione della mortalità CV, rispettivamente del 22% e del 38%, in pazienti con pregresso evento CV.

Per quanto attiene alla realtà italiana, la categoria di rischio estremo non è stata ancora contemplata dalle attuali LG diabetologiche AMD-SID 2018 (1).

Nelle ultime LG lipidologiche ESC/EAS 2019 (2) senza definire una diversa categoria di rischio, viene peraltro proposto il target di LDL-C < 55 mg/dL nella prevenzione secondaria in pazienti a rischio molto elevato (analogamente quindi alla categoria 'rischio estremo' di AACE) e anche in pazienti in prevenzione primaria a rischio molto elevato (2).

In sede di primo inquadramento suggeriamo di eseguire una singola determinazione di Lp(a), per identificare quella minoranza di pazienti con un rischio particolare (13). Questo suggerimento è in linea con la recente raccomandazione delle LG lipidologiche europee ESC/EAS 2019 (2), in cui viene suggerito almeno un dosaggio di Lp(a) per completare la stima del rischio CV negli adulti, allo scopo di identificare i soggetti con livelli molto alti di Lp(a) (> 180 mg/dL), verosimilmente 'familiari', che presentano probabilmente un rischio CV analogo a quello dei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeHF).

1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.
2. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.
3. Navarese EP, et al. Association between baseline

LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018, 319: 1566-79.

4. Karatasakis A, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. J Am Hear Assoc 2017, 6: e006910.
5. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018, 379: 2097-107.
6. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 311-22.
7. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017, 377: 644-57.
8. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015, 373: 2117-28.
9. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016, 375: 1834-44.
10. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019, 394: 121-30.
11. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019, 380: 347-57.
12. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2018, 36:1953-2041.
13. Willeit P, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. Lancet 2018, 392: 1311-20.

R 4. La stima del rischio CV resta il momento fondamentale nell'inquadramento del paziente e nella successiva gestione. La valutazione con un algoritmo è senza dubbio raccomandabile, anche se nella realtà italiana gli algoritmi di riferimento differiscono da quelli proposti dalle LG americane. Sono di riferimento, infatti, gli algoritmi dell'Istituto Superiore di Sanità (progetto Cuore ISS) e l'algoritmo SCORE. Il vantaggio di valutare il rischio di un evento fatale è quello di evitare bias legati a definizioni soggettive degli eventi totali.

Il **sistema SCORE**, adottato in Europa (1,2) e dalla nota AIFA 13, è basato su dati di popolazioni europee, con carte calibrate diversamente per le regioni a basso rischio (come l'Italia) e ad alto rischio, oltre che per donne e uomini. Stima il rischio di primo evento aterosclerotico fatale entro 10 anni, per soggetti di età fra 40 e 65 anni. Nell'ultima versione l'età di applicazione è stata estesa fino a 70 anni, con riduzione della sovrastima del rischio per le età più avanzate. Secondo il modello SCORE, si definiscono a rischio elevato i soggetti che hanno una probabilità di eventi fatali > 0.5%/anno nei successivi 10 anni, cioè 5% a 10 anni. Approssimativamente, il fattore di conversione tra

punteggio SCORE e probabilità di eventi fatali e non fatali è 3 per gli uomini e circa 4 per le donne, per cui un punteggio SCORE di 0.5 corrisponde alla probabilità di avere, rispettivamente, 1.5% e 2%/anno di eventi CV totali. Nell'ultima versione delle carte è stata eliminata la colonna di colesterolo totale (TC) corrispondente a 8 mmol/L (circa 310 mg/dL), livello che da solo definisce una condizione almeno di rischio alto; la colesterolemia viene indicata in mmol/L (1 mmol/L = 38.67 mg/dL).

Il **progetto CUORE** stima il rischio di primo evento CV maggiore (infarto o ictus) entro 10 anni per soggetti di età fra 35 e 69 anni e mostra una sostanziale sovrapponibilità con le carte europee SCORE (3-5).

Corrispondenza dei livelli di rischio fra carte SCORE e CUORE	
Score	CUORE
< 1	< 5
1	5-10
2	10-14
3-4	15-20
5-9	20-30
≥ 10	> 30

Si segnala come nella popolazione diabetica l'**UKPDS Risk Engine** rappresenti un sistema efficace e validato anche in una popolazione di diabetici italiani (6).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016, 37: 2315-81.
3. Giampaoli S, et al. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008, 9: 60-7.
4. Donfrancesco C, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE Project: are they comparable with the score charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010, 17: 403-9.
5. Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G Ital Cardiol* 2016, Suppl 1.
6. Pagano E, et al. Prediction of mortality and macrovascular complications in type 2 diabetes: validation of the UKPDS outcomes Model in the Casale Monferrato Survey, Italy. *Diabetologia*

2013, 56: 1726-34.

R 5. Sia il sistema SCORE che il Progetto Cuore danno stime del rischio differenziate per uomini e donne, ma è stato segnalato che il sistema SCORE non terrebbe conto dei fattori di rischio CV peculiari del sesso femminile e pertanto sottostimerebbe il rischio CV globale nella donna (1).

Si suggerisce di considerare l'uso dell'ABI e la determinazione del eGFR come elementi integranti nella gestione del rischio.

1. Korhonen P, et al. Assessment of cardiovascular risk in primary health care. *Scand J Primary Health Care* 2012, 30: 101-6.

R 6. Le carte del rischio non sono utilizzabili nei soggetti giovani e sono stati proposti due sistemi.

Il "lifetime risk" calcola il rischio cumulativo legato all'esposizione protratta a uno o più fattori di rischio, ovviamente tanto più rilevante quanto più precoce l'esposizione al rischio.

Il "CV risk age", utilizzabile dopo i 40 anni, è la determinazione dell'età di un soggetto con lo stesso livello di rischio ma con livelli ideali di tutti i fattori di rischio. Ad esempio, un soggetto di 40 anni con elevati valori di uno o più fattori di rischio CV può presentare un CV risk age di 60 anni.

Al momento tali calcolatori non sono utilizzabili per le decisioni terapeutiche, ma vista l'immediatezza di comprensione del parametro, presentano una buona valenza educativa.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 7. Nel sistema SCORE i livelli di HDL-C possono essere utilizzati come fattore aggiuntivo nella stima del rischio, ma l'inserimento del dato di HDL nel sistema di calcolo sembra avere un effetto modesto, soprattutto nelle popolazioni a basso rischio. Sulla base delle evidenze di letteratura, livelli elevati di HDL (fino a 90 mg/dL) possono essere associati a rischio più basso. A livelli estremamente alti di HDL-C (> 90 mg/dL) si è osservato invece un aumento del rischio di patologia CV aterosclerotica e quindi tali livelli non possono essere usati come predittori di rischio (1-6). Benché un basso livello di HDL-colesterolo sia un noto fattore di rischio CV indipendente, si sottolinea come l'HDL-C abbia un ruolo complesso nell'aterogenesi: per lo sviluppo di aterosclerosi rispetto al livello di HDL-C potrebbe essere più rilevante la presenza di HDL disfunzionali (1).

1. Khera AV, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011, 364: 127-35.
2. Voight BF, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian

randomisation study. *Lancet* 2012, 380: 572-80.

3. Schwartz GG, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012, 367: 2089-99.
4. Haghighi A, et al. High-density lipoproteins effects on vascular function and role in the immune response. *Cardiol Clin* 2018, 36, 317-27.
5. Madsen CM, et al. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017, 38: 2478-86.
6. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 8. Concordiamo con la raccomandazione, anche per aggredire il cosiddetto "rischio residuo", in accordo con le LG europee (1).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 9. A integrazione, raccomandiamo (1,2) lo screening per FH in bambini, adulti e famiglie in presenza di:

- FH in membri della famiglia;
- colesterolemia ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) in un soggetto adulto o in un membro adulto della famiglia (o $> 95^{\circ}$ percentile specifico per età e sesso);
- colesterolemia ≥ 6 mmol/l (≥ 230 mg/dL) in un bambino o in un membro della famiglia (o $> 95^{\circ}$ percentile specifico per età e sesso);
- cardiopatia ischemica (CHD) prematura nel soggetto o in un membro della famiglia;
- xantomi tendinei nel soggetto o in un membro della famiglia.
- morte cardiaca improvvisa prematura in un membro della famiglia.

Considerare la diagnosi di FH in presenza di LDL-C > 190 mg/dL negli adulti e > 150 mg/dL nei bambini.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G Ital Cardiol* 2016, Suppl 1.

R 10. Inoltre, nei pazienti in terapia con agenti ipolipemizzanti raccomandiamo la valutazione anche all'inizio della terapia, dopo 4-12 settimane o a ogni variazione di dose (1,2).

1. ADA. Standard of Medical Care 2020. *Diabetes Care* 2020, 43, Suppl 1.
2. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 17-18. Raccomandiamo lo screening per la FH omozigote il più presto possibile al primo sospetto clinico (entrambi i genitori affetti o presenza di xantomi). Nei casi di sospetto FH eterozigote suggeriamo il primo screening a 5 anni (1,2). Riportiamo in tabella i criteri per la diagnosi di FH. In bambini con storia familiare di ipercolesterolemia o CHD precoce, il cut-off di LDL-C per la diagnosi di FH può essere ≥ 160 mg/dL.

Se un genitore ha un difetto genetico noto, il livello di LDL-C diagnostico per il bambino è ≥ 130 mg/dL.

Se possibile, è suggerito il test genetico del bambino.

Criteri del Dutch Lipid Clinic Network Score per la diagnosi di FH eterozigote		
Criterio		Punteggio
Anamnesi familiare	Parenti di primo grado con coronaropatia prematura (M < 55 , F < 60 anni)	1
	Parenti di primo grado con LDL-C > 325 mg/dL (o $> 95^{\circ}$ percentile)	1
	Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/arco corneale	2
	Bambini < 18 anni con LDL-C > 230 mg/dL (o $> 95^{\circ}$ percentile)	2
Anamnesi personale	Coronaropatia prematura (M < 55 , F < 60 anni)	2
	Malattia vascolare cerebrale o periferica precoce (M < 55 , F < 60 anni)	1
Esame obiettivo	Xantomi tendinei	6
	Arco corneale in età < 45 anni	4
Valori di colesterolo LDL (mg/dL)	> 325	8
	251-325	5
	191-250	3
	155-190	1
Analisi genetica	Mutazione causale nota nei geni LDL-R, apoB, PCSK9	8
Totale		
Valutando il punteggio totale:		
• > 8: diagnosi certa; • 6-8: diagnosi probabile; • 3-5: diagnosi possibile; • < 3: diagnosi improbabile		

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Wiegman A, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *EAS Consensus Statement. Eur Heart J* 2015, 36: 2425-37.

3Q2. QUALI TEST DI SCREENING SONO RACCOMANDATI PER DETERMINARE IL RISCHIO CARDIO-VASCOLARE?

3Q2.1. Profilo lipidico a digiuno

- **R19.** Il profilo lipidico a digiuno, che garantisce la valutazione lipidica più precisa, deve comprendere colesterolo totale, LDL-C, TG e non-HDL-C (**Grado C; MLE 4, aumentato di grado per costo-efficacia**).
- **R20.** Nel caso le determinazioni a digiuno siano di difficile praticabilità, i lipidi, TG compresi, possono essere misurati anche senza digiuno (**Grado D**).

3Q2.2. LDL-C

- **R21.** Il LDL-C può essere stimato con l'equazione di Friedewald:
$$\text{LDL-C} = (\text{colesterolo totale} - \text{HDL-C}) - (\text{TG}/5)$$
però, questo metodo è valido solo con valori ottenuti a digiuno, diventa inaccurato per valori di TG > 200 mg/dL e non più valido per valori di TG > 400 mg/dL (**Grado C; MLE 3**).
- **R22.** Il LDL-C deve essere misurato direttamente nei soggetti ad alto rischio, come quelli con TG a digiuno > 250 mg/dL o con diabete o vasculopatia nota (**Grado C; MLE 3**).

3Q2.3. HDL-C

- **R23.** Nei test di screening deve essere inclusa la determinazione di HDL-C (**Grado B; MLE 2**).

3Q2.4. Non-HDL-C

- **R24.** Nei soggetti con livelli di TG moderatamente aumentati (200-500 mg/dL), diabete e/o ASCVD accertata, bisogna calcolare il non-HDL-C come ausilio nella stratificazione del rischio (**Grado B; MLE 2**):
$$\text{non-HDL-C} = \text{colesterolo totale} - \text{HDL-C}.$$
- **R25.** Nel sospetto di insulino-resistenza, bisogna valutare il non-HDL-C per ricavare informazioni utili alla valutazione del carico totale di lipoproteine aterogene (**Grado D**).

3Q2.5. TG

- **R26.** La determinazione dei livelli di TG deve rientrare nello screening lipidico di routine: aumenti moderati (≥ 150 mg/dL) possono identificare soggetti a rischio per la sindrome da insulino-resistenza e livelli ≥ 200 mg/dL possono identificare soggetti a rischio sostanzialmente aumentato di ASCVD (**Grado B; MLE 2**).

3Q2.6. Apolipoproteine

- **R27.** Nei soggetti a rischio (TG ≥ 150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, pregresso evento ASCVD, DMT2, e/o sindrome da insulino-resistenza [anche con obiettivi di LDL-C raggiunti]), per valutare il rischio residuo e guidare il processo decisionale possono essere utili la valutazione di Apo B e/o il calcolo del rapporto Apo B/Apo A1 (**Grado A; MLE 1**).
- **R28.** Per valutare il successo della terapia mirata ad abbassare LDL-C, può essere utile la misurazione di Apo B (che riflette la concentrazione delle particelle di LDL e di tutte le altre lipoproteine aterogene) (**Grado A; MLE 1**).

3Q2.7. Cause secondarie di dislipidemia

- **R29.** È necessario escludere cause secondarie di dislipidemia (tabella 7) (**Grado B; MLE 2**).

3Q2.8. Test complementari

- **R30.** Utilizzare la hsCRP per stratificare il rischio di ASCVD nei soggetti con una valutazione standard di rischio borderline o in quelli con rischio intermedio o maggiore con LDL-C < 130 mg/dL (**Grado B; MLE 2**).
- **R31.** Nel caso sia necessario stratificare ulteriormente il rischio individuale di ASCVD, soprattutto nei casi con aumento di hsCRP, misurare la fosfolipasi A₂ associata a lipoproteine (Lp-PLA₂), che in alcuni studi ha dimostrato di avere specificità maggiore di hsCRP (**Grado A; MLE 1**).
- **R32.** Non è raccomandata la misurazione routinaria di omocisteina, uricemia, inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno o altri marcatori infiammatori, perché non ne è stato dimostrato a sufficienza il beneficio (**Grado D**).
- **R33.** È stato dimostrato che la misurazione delle calcificazioni coronariche è di alto valore predittivo ed è utile nel perfezionare la stratificazione del rischio, al fine di definire la necessità di strategie di trattamento più aggressive (**Grado B; MLE 2**).
- **R34.** Si può considerare la misurazione dello spessore dell'intima-media carotidea per perfezionare la stratificazione del rischio, allo scopo di definire la necessità di strategie più aggressive di prevenzione dell'ASCVD (**Grado B; MLE 2**).

Tabella 7
Cause comuni di dislipidemia secondaria

Lipidi coinvolti	Condizioni
↑ Colesterolo totale e LDL-C	• Ipotiroidismo • Nefrosi • Disgammaglobulinemia (lupus eritematoso sistemico, mieloma multiplo) • Trattamento progestinico^a o con steroidi anabolizzanti • Epatopatie colestatiche da lipoproteine anomale, come nella cirrosi biliare primitiva • Inibitori delle proteasi nel trattamento delle infezioni da HIV^b
↑ TG e VLDL-C	• Insufficienza renale cronica • DMT2^c • Obesità • Eccessivo apporto alcolico • Ipotiroidismo • Farmaci anti-ipertensivi (diuretici tiazidici e β-bloccanti) • Terapia corticosteroidica (o grave stress che aumenta i corticosteroidi endogeni) • Estrogeni orali^d, contraccettivi orali, gravidanza • Inibitori delle proteasi nel trattamento delle infezioni da HIV^b

Abbreviazioni: DMT2 = diabete mellito tipo 2; HIV = virus dell'immuno-deficienza umana; TG = trigliceridi.
^a I progestinici, specialmente quelli con attività androgenica, possono aumentare LDL-C e diminuire HDL-C.
^b Gli inibitori delle proteasi possono provocare lipodistrofia periferica, aumento del grasso viscerale, insulino-resistenza e diabete. La dislipidemia indotta da inibitori delle proteasi può comprendere aumento di LDL-C e/o il quadro dislipidemico aterogeno di ipertrigliceridemia, LDL piccole e dense e HDL-C basso. Gli inibitori delle proteasi di nuova generazione possono avere un miglior profilo lipidico.
^c La dislipidemia diabetica è spesso simile alla dislipidemia aterogena: ipertrigliceridemia, LDL piccole e dense e HDL-C basso.
^d Gli estrogeni trans-dermici non si associano a ipertrigliceridemia.

0 2. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 19-20. Nella maggior parte degli studi i livelli di trigliceridi non a digiuno risultano più alti di circa 27 mg/dL rispetto a quelli rilevati a digiuno, differenza spesso priva di significato clinico (1-3). Per la stima del rischio, la determinazione non a digiuno ha lo stesso potere predittivo di quella a digiuno (4), ma in caso di prelievo non eseguito a digiuno, LDL-C andrebbe interpretato con cautela nei pazienti con sindrome metabolica, diabete mellito o ipertrigliceridemia (3). Tuttavia, ai fini dello screening si raccomanda la determinazione a digiuno.

In considerazione del fatto che lo stato post-prandiale è predominante nella maggior parte delle persone, la determinazione del quadro lipidico in condizioni di non digiuno riflette maggiormente la condizione lipidica abituale e potrebbe essere maggiormente predittiva della sua aterogenicità, grazie all'informazione sulle particelle remnants. In particolare, nei soggetti diabetici, spesso caratterizzati da elevata lipemia post-prandiale, gli elevati livelli di TG si associano spesso a ridotti livelli di colesterolo HDL, delineando il quadro di dislipidemia aterogena.

1. Cartier LJ, et al. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018, 52: 61-6.
2. National Clinical Guideline Centre (UK). *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. London: National Institute for Health and

Care Excellence (UK); 2014.

3. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
4. Langsted A & Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011, 57: 482-9.

R 21-22. LDL-C calcolato sottostima LDL-C già per livelli di trigliceridi ≥ 177 mg/dL (1-3).

Nei pazienti con livelli di trigliceridi elevati, diabete mellito, obesità o anche dopo il raggiungimento di livelli di LDL-C molto bassi, LDL-C sia calcolato che misurato direttamente può sottostimare sia la concentrazione totale di colesterolo trasportato da LDL che la concentrazione totale di lipoproteine contenenti apoB, portando quindi a sottostimare il rischio di patologia aterosclerotica CV.

Circa il 20% dei pazienti può presentare una discordanza fra i livelli misurati di LDL-C e i livelli di ApoB (3-5).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Martin SS, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62: 732-9.
3. Nauck M, et al. Methods for measurement of LDL-

cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002, 48: 236-54.

4. Sathiyakumar V, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018, 137: 10-9.
5. Sniderman AD, et al. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012, 225: 444-9.

R 24-25. Recentemente è stato pubblicato un lavoro che evidenzia come le concentrazioni di colesterolo non-HDL si associano in modo significativo al rischio a lungo termine di eventi CV. Gli autori hanno utilizzato i dati provenienti da 19 paesi riguardanti 398.846 persone. Dell'intera popolazione oggetto di studio, 199.415 soggetti sono stati inclusi nella coorte di derivazione e 199.431 in quella di validazione. Durante un follow-up massimo di 43.6 anni si sono verificati 54.542 eventi cardiovascolari. Usando la curva di incidenza, hanno evidenziato che l'aumento delle categorie di colesterolo non-HDL si associa a percentuali di eventi CV progressivamente più alte a partire dai 30 anni di età. I risultati dell'analisi multivariata indicano una correlazione significativa tra concentrazione di colesterolo non-HDL e malattie CV (1).

Il colesterolo non-HDL può essere calcolato come misura del colesterolo totale trasportato da tutte le lipoproteine aterogene contenenti apoB, incluse VLDL ricche di trigliceridi e i loro remnant (2,3).

1. Brunner FJ, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 2019, 394: 2173-83.
2. Chapman MJ, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011, 32: 1345-61.
3. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 26. La determinazione dei livelli di trigliceridi permette di identificare persone:

- con un rischio CV maggiore di quello stimato sulla base dei soli livelli di LDL-C, per la presenza di livelli aumentati di lipoproteine aterogene contenenti apoB ricche di trigliceridi e dei loro remnant;
- in cui LDL-C misurato direttamente può sottostimare il rischio di malattia CV aterosclerotica, perché sottostima la concentrazione di particelle LDL circolanti oppure il contenuto in colesterolo di quelle particelle,

come avviene quando ci sono livelli molto bassi di LDL-C oltre che in caso di diabete mellito o sindrome metabolica.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 27-28. Il dosaggio delle apolipoproteine deve essere considerato un esame di secondo livello, da utilizzare come marcatore ancillare di rischio, nei soggetti con ipertrigliceridemia. Minore importanza ha il rapporto apo A1/apo B, utile nella stima del rischio, ma non per la diagnosi e il trattamento (1).

Ad oggi sono disponibili metodi per la determinazione di ApoB standardizzati, automatizzati, accurati e poco costosi. Non richiedono il digiuno, perché anche in una condizione post-prandiale le apoB100 (lipoproteine aterogene) sono > 99% della concentrazione totale di lipoproteine circolanti contenenti ApoB. Inoltre i metodi di misura di ApoB hanno prestazioni analitiche superiori alla misura o al calcolo di LDL-C e non-HDL-C (1,2).

Misurare la concentrazione di ApoB permette di stimare direttamente il numero di particelle aterogene nel plasma, perché tutte le lipoproteine contenenti apoB (VLDL, remnant ricchi di trigliceridi, LDL) contengono una singola molecola di ApoB. Questo dato risulta quindi ideale sia per la stima del rischio che per guidare le decisioni sulla terapia (2).

Alla luce di quanto sopra, condividiamo la recente raccomandazione ESC/EAS di utilizzare la determinazione di ApoB (2):

- per la stima del rischio, in particolare per pazienti con alti livelli di trigliceridi, diabete mellito, obesità, sindrome metabolica o livelli di LDL-C molto bassi;
- quando disponibile, in alternativa a LDL-C come misura primaria per screening, diagnosi, gestione;
- preferendola al non-HDL-C in persone con ipertrigliceridemia, diabete mellito, obesità o livelli di LDL-C molto bassi.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Langlois MR, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018, 64: 1006-33.

R 29. La dislipidemia è presente anche nella sindrome di Cushing, per quanto questa non sia una causa "comune" di dislipidemia secondaria.

R 30. I livelli di PCR hanno un forte potere predittivo di eventi CV (1), pertanto concordiamo con l'indicazione ESC/EAS 2019 (2) di utilizzarli per la migliore stratificazione del rischio quando apparentemente moderato.

1. Ridker PM, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002, 347: 1557-65.
2. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 31-32. L'eventuale presenza di albuminuria è utile come indicatore di rischio aumentato (1,2).

La Lp(a) si conferma come un fattore di rischio CV indipendente da quelli tradizionali (colesterolo totale, colesterolo LDL, apoproteina B, ipertensione, diabete, obesità e fumo), ma il suo peso prognostico è rilevante solo quando i suoi livelli sono elevati. Non è chiaro se esista una relazione lineare tra livello di Lp(a) e rischio CV (3). La stima del rischio con gli strumenti abitualmente impiegati è basata sullo studio di popolazioni che per la maggior parte hanno bassi valori di Lp(a).

In accordo anche con le LG europee più recenti (1), la determinazione di Lp(a) può essere usata per:

- identificare i soggetti con livelli molto elevati;
- riclassificare pazienti borderline fra rischio moderato e alto (1,3-7).

Negli studi epidemiologici e di randomizzazione mendeliana in popolazioni seguite dalla medicina di base, senza precedenti di patologia CV, il rischio CV inizia ad aumentare dai 25-30 mg/dL (4-7). Nelle popolazioni in prevenzione secondaria, costituite da pazienti con precedente patologia CV già in terapia ottimale con statine e anti-aggreganti, le recidive di eventi sembrano iniziare a livelli > 50 mg/dL (8-10). Infine, da uno studio di randomizzazione mendeliana emerge che persone con livelli di Lp(a) estremamente elevati (> 180 mg/dL = 430 nmol/L) potrebbero avere nell'arco della vita un aumento del rischio di patologia CV simile a quello di soggetti affetti da HeFH (3).

Si stima che circa il 20% della popolazione generale presenti livelli di Lp(a) > 50 mg/dL, con significative differenze fra le diverse etnie (11-13).

Livelli estremamente elevati di Lp(a), > 180 mg/dL, si presentano con una prevalenza doppia rispetto all'HeFH (1,3,13).

Suggeriamo una singola determinazione di Lp(a) in sede di primo inquadramento, per identificare quella minoranza di pazienti con un rischio particolare (3).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.
3. Burgess S, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for

lipoprotein(a)-lowering therapies. A Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018, 3: 619-27.

4. Erqou S, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009, 302: 412-23.
5. Clarke R, et al; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009, 361: 2518-28.
6. Kamstrup PR, et al. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61: 1146-56.
7. Verbeek R, et al. Population and assay thresholds for the predictive value of lipoprotein (a) for coronary artery disease: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Lipid Res* 2016, 57: 697-705.
8. Nestel PJ, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013, 33: 2902-8.
9. Khera AV, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014, 129: 635-42.
10. Albers JJ, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013, 62: 1575-9.
11. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013, 273: 6-30.
12. Tsimikas S, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018, 71: 177-92.
13. Varvel S, et al. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016, 36: 2239-45.

R 33. La presenza di calcificazioni coronariche appare modificare la stratificazione del rischio CV (1,2).

Nelle LG ACC/AHA 2019 (1) l'uso del punteggio di calcio coronarico viene indicato per i soggetti nei quali la determinazione del rischio è intermedia (7.5-20%) o per soggetti selezionati con determinazione del rischio borderline (5-7.5%). In tali categorie di pazienti la determinazione del calcio coronarico può aumentare il rischio (soprattutto in caso di CAC score ≥ 100 Agatston units oppure > 75° percentile per età, sesso, etnia) o ridurlo (se CAC score = 0). In queste LG si avanza l'ipotesi che il CAC score possa essere utilizzato per la definizione del rischio in soggetti non "adeguatamente catturati" dai calcolatori di rischio

tradizionali (donne a basso rischio, soggetti < 45 anni o > 75 anni).

Il CAC score è però aumentato dopo terapia con statine e quindi questo dato andrebbe interpretato con cautela nei pazienti trattati con questi farmaci. Viceversa, il CAC score è spesso molto basso in pazienti < 45 anni affetti da severa FH, compresa la forma omozigote, e ha una bassa specificità in questa popolazione (5).

La definizione del carico di placche carotidee o femorali con l'ecodoppler risulta predittiva di eventi CV in modo confrontabile con le calcificazioni coronariche, mentre la misura dello spessore intima-media risulta inferiore al CAC score e alla ricerca di placche carotidee (1,5-11).

Suggeriamo di considerare le tecniche di imaging per la stima del rischio CV in pazienti asintomatici a rischio basso o moderato, potenzialmente candidabili a terapia ipolipemizzante perché il risultato può avere impatto su quella scelta (1).

1. Arnett DK, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019, 140: e596-646.
2. Hadamitzky M, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 404-11.
3. Van Verkhoven JM, et al. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009, 95: 1607-11.
4. Peter SA, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012, 98: 177-84.
5. Yeboah J, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012, 308: 788-95.
6. Baber U, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2015, 65: 1065-74.
7. McDermott MM, et al. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017, 10: 1003-12.
8. Sillesen H, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018, 19: 1042-50.
9. Perrone-Filardi P, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011, 32: 1986-93, 1993a, 1993b.

10. Den Ruijter HM, et al. Common carotid intima media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012, 308: 796-803.

11. Lorenz MW, et al. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010, 31: 2041-8.

3Q3. RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI SOGGETTI CON DISLIPIDEMIA E RISCHIO DI ASCVD

3Q3.1. Obiettivi per il trattamento

- **R35.** Gli obiettivi per il trattamento della dislipidemia devono essere personalizzati secondo il livello di rischio (tabelle 2 e 8) (**Grado A; MLE 1**).

• 3Q3.1.1. Categorie di rischio e obiettivi di LDL-C (tabella 2)

- **R36.** Nei soggetti **a basso rischio** (senza fattori di rischio) si raccomanda un obiettivo di LDL-C < 130 mg/dL (**Grado A; MLE 1**).
- **R37.** Nei soggetti **a rischio moderato** (con ≤ 2 fattori di rischio e un rischio calcolato a 10 anni < 10%) si raccomanda un obiettivo di LDL-C < 100 mg/dL (**Grado A; MLE 1**).
- **R38.** Nei soggetti **ad alto rischio** (con equivalenti di ASCVD, compreso diabete o CKD stadio 3 o 4, senza altri fattori di rischio, o soggetti con ≥ 2 fattori di rischio e un rischio calcolato a 10 anni del 10-20%) si raccomanda un obiettivo di LDL-C < 100 mg/dL (**Grado A; MLE 1**).
- **R39.** Nei soggetti **a rischio molto alto** (sindrome coronarica acuta [ACS] accertata o con recente ricovero, vasculopatia coronarica, carotidea o periferica, diabete o CKD stadio 3 o 4 con ≥ 1 altri fattori di rischio, rischio calcolato a 10 anni > 20%, FH eterozigote), si raccomanda un obiettivo di LDL-C < 70 mg/dL (**Grado A; MLE 1**).
- **R40.** Nei soggetti **a rischio estremo** (ASCVD progressiva, compresa angina instabile persistente dopo aver raggiunto LDL-C < 70 mg/dL, o ASCVD clinica accertata in soggetti con diabete o CKD stadio 3 o 4, e/o FH eterozigote, o in soggetti con anamnesi di ASCVD prematura [< 55 anni negli uomini o < 65 anni nelle donne]), si raccomanda un obiettivo di LDL-C < 55 mg/dL (**Grado A; MLE 1**).
- **R41.** Nei bambini e negli adolescenti è considerato “accettabile” un obiettivo di LDL-C < 100 mg/dL, “borderline” 100-129 mg/dL e “alto” ≥ 130 mg/dL (secondo le raccomandazioni dell’American Academy of Pediatrics) (tabella 5)

(Grado D).**3Q3.1.2. HDL-C**

- **R42.** L'HDL-C deve essere > 40 mg/dL, ma meglio più alto possibile, soprattutto attraverso l'intervento sullo stile di vita (calo ponderale, attività fisica, sospensione del fumo), ma se sono presenti fattori di rischio (livelli di LDL-C borderline, anamnesi familiare di ASCVD prematura, o personale di ASCVD), anche attraverso l'uso di farmaci mirati soprattutto alla riduzione di LDL-C (**Grado A; MLE 1**).

3Q3.1.3. Non-HDL-C

- **R43.** Nella maggior parte dei soggetti si raccomanda un obiettivo di non-HDL-C (colesterolo totale – HDL-C) di 30 mg/dL maggiore dell'obiettivo specifico individuale di LDL-C (tabella 8) (**Grado D**).

- **R44.** Nei soggetti a rischio estremo, si

raccomanda un obiettivo di non-HDL-C di 25 mg/dL maggiore dell'obiettivo specifico individuale di LDL-C (tabella 8) (**Grado A; MLE 1**).

• **3Q3.1.4. Apolipoproteine**

- **R45.** Nei soggetti ad aumentato rischio di ASCVD, compresi i diabetici, l'obiettivo ottimale di apo B è < 90 mg/dL, mentre nei soggetti con ASCVD accertata o diabete e ≥ 1 ulteriori fattori di rischio, l'obiettivo ottimale di apo B è < 80 mg/dL; nei soggetti a rischio estremo, l'obiettivo ottimale di apo B è < 70 mg/dL (tabella 8) (**Grado A; MLE 1**).

• **3Q3.1.5 Trigliceridi**

- **R46.** Si raccomandano obiettivi di TG < 150 mg/dL (tabella 8) (**Grado A; MLE 1**).

Tabella 8	
Obiettivi lipidici nei pazienti a rischio per ASCVD	
Parametro	Obiettivo (mg/dL)
Colesterolo totale	< 200
LDL-C	Rischio basso: < 130 Rischio moderato: < 100 Rischio alto: < 100 Rischio molto alto: < 70 Rischio estremo: < 55
Non-HDL-C	30 sopra l'obiettivo di LDL-C (25 nei pazienti a rischio estremo)
Trigliceridi	< 150
Apo B	Alto rischio, compresi i diabetici: < 90 Rischio molto alto, con ASCVD accertata o diabete + ≥ 1 ulteriori fattori di rischio: < 80 Rischio estremo: < 70
Abbreviazioni: apo = apolipoproteina; ASCVD = malattia cardio-vascolare aterosclerotica	

Q 3.1. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

La tabella mette a confronto gli obiettivi proposti da diversi documenti ufficiali.

Obiettivi a confronto			
	LG ESC/EAS 2019 (1)	Standard Italiani DM (3)	Nota AIFA 13
LDL-C	<i>Rischio molto alto:</i> • <i>prevenzione primaria e secondaria: < 55 mg/dL e riduzione ≥ 50%;</i> • <i>prevenzione secondaria per pazienti già affetti da patologia CV aterosclerotica, che presentino il 2° evento entro 2 anni e in corso di terapia con statine alla massima dose tollerata: < 40 mg/dL.</i> <i>Rischio alto: < 70 mg/dL e riduzione ≥ 50%.</i> <i>Rischio moderato: < 100 mg/dL.</i> <i>Rischio basso: < 116 mg/dL.</i>	<i>Diabete con malattia CV e/o multipli fattori di rischio CV: < 70 mg/dL.</i> <i>In prevenzione CV primaria, in assenza di equivalenti di evento e senza fattori di rischio addizionali: < 100 mg/dL.</i>	<i>Rischio molto alto: < 70 mg/dL (riduzione di almeno il 50%).</i> <i>Rischio alto: < 100 mg/dL.</i> <i>Rischio moderato: < 115 mg/dL.</i> <i>Rischio medio: < 130 mg/dL.</i>

Non HDL-C	Rischio molto alto: < 85 mg/dL. Rischio alto: < 100 mg/dL. Rischio moderato: < 130 mg/dL.	Diabete con malattia CV e/o multipli fattori di rischio CV: < 100 mg/dL (in particolare nei pazienti con trigliceridemia > 200 mg/dL). In prevenzione CV primaria, in assenza di equivalenti di evento e senza addizionali fattori di rischio: < 130 mg/dL.	
Apo B	Rischio molto alto: < 65 mg/dL. Rischio alto: < 80 mg/dL. Rischio moderato: < 100 mg/dL		
HDL-C	Non sono stati determinati obiettivi specifici negli studi clinici, ma viene sottolineato che l'aumento di HDL-C è predittivo di regressione dell'aterosclerosi e che un basso livello di HDL-C è associato con un eccesso di eventi e mortalità in pazienti con coronaropatia, anche con bassi livelli di LDL.		
Trigliceridi	Non sono indicati obiettivi, ma livelli < 150 mg/dL indicano un rischio più basso e livelli > 150 mg/dL indicano la necessità di indagare per altri fattori di rischio.	< 150 mg/dL.	

R 36-40. Le LG europee (1) suggeriscono fortemente una riduzione di LDL-C più aggressiva in tutte le categorie di rischio CV ed enfatizzano il concetto di "lower is better": più basso è il valore di LDL-C e minore è il rischio di eventi CV futuri.

La definizione delle categorie di rischio CV è:

- basso rischio: SCORE < 1%;
- rischio moderato (SCORE 1-5%): diabetici da oltre 10 anni con età < 35 anni se DM1 e < 50 anni se DM2;
- rischio alto (SCORE 5-10%):
 - pazienti anche con un solo fattore di rischio marcatamente elevato (colesterolo totale > 310 mg/dL o LDL-C > 190 mg/dL o PA > 180/110 mmHg);
 - FH senza altri fattori di rischio;
 - eGFR 30-60 mL/min;
 - diabetici da oltre 10 anni senza danno d'organo;
- rischio altissimo (SCORE > 10%):
 - ASCVD (definita in modo clinico o tramite imaging);
 - FH con ASCVD o altri fattori maggiori di rischio CV;
 - grave insufficienza renale: eGFR < 30 mL/min;
 - diabetici con danno d'organo o con 3 maggiori fattori di rischio CV o DM1 con esordio in giovane età o con durata > 20 anni.

È ben noto che la riduzione della colesterolemia si associa a una diminuzione degli eventi CV; meno nota, ma già ampiamente documentata, è la possibilità che la terapia ipocolesterolemizzante ben condotta sia in grado di arrestare la progressione della malattia CV. Tuttavia, non tutti i pazienti che raggiungono gli obiettivi terapeutici suggeriti dalle LG hanno un

beneficio dalla terapia ipocolesterolemizzante (1-4). Poiché nei principali studi di terapia intensiva con statine, l'incidenza di eventi CV è stata ridotta ma è rimasta significativa (5-8), raccomandiamo per i pazienti a rischio estremo il raggiungimento di un livello di LDL-C < 55 mg/dL.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.
2. Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. G Ital Cardiol 2016, Suppl 1.
3. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.
4. ADA. Standard of Medical Care 2020. Diabetes Care 2020, 43, Suppl 1.
5. Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014, 63: 2889-934.
6. Cannon CP, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004, 350: 1495-504.
7. Pedersen TR, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after

myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 294: 2437-45.

8. Johnson C, et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Amer J Cardiol* 2008, 102: 1312-7.

R 42. È raccomandato un cambiamento dello stile di vita, che consente un aumento dei livelli di HDL-C fino al 10%. Al contrario, l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti finalizzato solo a innalzare i livelli di HDL-C non ha dimostrato vantaggi significativi e non è raccomandato.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.

R 43-44. Raccomandiamo come obiettivo di colesterolo non-HDL (1):

- nei diabetici in prevenzione CV primaria e senza fattori di rischio addizionali: < 130 mg/dL;
- nei pazienti in prevenzione CV terziaria o con equivalenti di rischio CV o con molteplici fattori addizionali di rischio CV: < 100 mg/dL (in particolare nei pazienti con trigliceridemia > 200 mg/dL);
- per i pazienti che rientrano nella categoria del rischio estremo suggeriamo un obiettivo più stringente, in accordo con AACE.

1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.

R 45. Le LG europee ampliano il ruolo della determinazione di apoB, considerata alternativa a LDL-C e di prima scelta (preferibile al non-HDL-C) nei pazienti con ipertrigliceridemia, diabete mellito, obesità e basso HDL.

R 46. I TG non devono essere considerati come obiettivo delle terapie (se non per valori > 500 mg/dL ai fini della prevenzione della pancreatite), ma valori < 150 mg/dL sono indicativi di basso rischio, mentre valori elevati indicano la ricerca di altri fattori di rischio CV (1-3). Inoltre, i TG sono implicati nel determinare il rischio residuo e può essere considerata una terapia specifica, una volta raggiunto il target di LDL-C.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020,

41: 111-8.

2. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.
3. ADA. Standard of Medical Care 2018. *Diabetes Care* 2018, 41, Suppl 1.

3Q3.2. Raccomandazioni sul trattamento

- **R47.** Si raccomanda una strategia integrata per controllare i livelli lipidici e affrontare le alterazioni metaboliche associate e i fattori di rischio modificabili, principalmente attraverso l'intervento sullo stile di vita (**Grado A, MLE 1**) e l'educazione del paziente, con l'utilizzo di una terapia farmacologica se necessaria per raggiungere obiettivi basati sull'evidenza (**Grado A, MLE 1**).

• 3Q3.2.1. Attività fisica

- **R48.** Si raccomanda un approccio ragionevole e realizzabile alla terapia per la forma fisica, con un programma di esercizi che comprenda almeno 30 minuti di attività fisica di intensità moderata (con il consumo di 4-7 kcal/min) per 4-6 volte alla settimana, con il consumo di almeno 200 kcal/die. Come possibili forme di attività fisica vengono suggeriti: cammino di buon passo, cyclette, aerobica in acqua, pulire/strofinare, tagliare l'erba, attività sportive (**Grado A; MLE 1**).
- **R49.** Gli obiettivi quotidiani di attività fisica possono essere raggiunti in una sessione singola o in più sessioni nel corso della giornata (almeno 10 minuti per sessione); frazionare le attività nel corso della giornata può migliorare l'aderenza ai programmi di attività fisica (**Grado A; MLE 1**).
- **R50.** Oltre all'attività aerobica, si raccomanda un'attività di rinforzo muscolare per almeno 2 giorni alla settimana (**Grado A; MLE 1**).

• 3Q3.2.2. Terapia nutrizionale medica

- **R51.** Negli adulti, si raccomanda una dieta ipocalorica con frutta e verdura (almeno 5 porzioni al giorno), cereali (soprattutto integrali), pesce e carni magre (**Grado A; MLE 1**).
- **R52.** Negli adulti, va limitato l'apporto di grassi saturi, grassi trans e colesterolo; per abbassare i livelli di LDL-C, l'apporto di macro-nutrienti deve comprendere steroli vegetali (~2 g/die) e fibre solubili (10-25 g/die) (**Grado A; MLE 1**).
- **R53.** In tutti i bambini sani si raccomanda la prevenzione nutrizionale con sane abitudini di vita (**Grado A; MLE 1**).

• 3Q3.2.3. Sospensione del fumo

- **R54.** Si deve incoraggiare con forza e facilitare la sospensione del fumo (**Grado A; MLE 2; aumentata di grado per i potenziali benefici**).

• 3Q3.2.4. Terapia farmacologica

- **R55.** Nei soggetti a rischio per ASCVD si raccomanda una terapia ipolipemizzante aggressiva, per raggiungere gli obiettivi appropriati di LDL-C (tabella 9) (**Grado A, MLE 1**).

Statine

- **R56.** Sulla base dei risultati degli studi su morbilità e mortalità, le statine sono raccomandate come farmaci di prima scelta per raggiungere gli obiettivi di LDL-C (**Grado A; MLE 1**).
- **R57.** Ai fini decisionali, il lieve aumento della glicemia e/o l'aumentato rischio di DMT2 di nuova insorgenza associati al trattamento intensivo con statine non devono pesare di più rispetto al beneficio della terapia con statine sulla riduzione del rischio di ASCVD (**Grado A, MLE 1**).
- **R58.** Nei soggetti a rischio alto e molto alto, si può prendere in considerazione l'ulteriore abbassamento con la terapia statinica dei livelli di LDL-C sotto gli obiettivi stabiliti, che porta a ulteriore riduzione degli eventi ASCVD (**Grado A, MLE 1**).
- **R59.** Nei soggetti a rischio molto alto, con vasculopatia coronarica, carotidea o periferica accertata, o con diabete, che hanno un ulteriore fattore di rischio, si deve impiegare il trattamento con statine per arrivare a un obiettivo di LDL-C < 70 mg/dL (**Grado A, MLE 1**).
- **R60.** I soggetti a rischio estremo devono essere trattati con statine per arrivare a un obiettivo di LDL-C < 55 mg/dL (tabella 2) (**Grado A, MLE 1**).

Fibrati

- **R61.** I fibrati devono essere usati per trattare l'ipertrigliceridemia grave (TG > 500 mg/dL) (tabella 9) (**Grado A; MLE 1**).
- **R62.** Quando le concentrazioni di TG sono ≥ 200 mg/dL e quelle di HDL-C < 40 mg/dL, i fibrati in prevenzione primaria e secondaria possono migliorare gli esiti di ASCVD (**Grado A; MLE 1**).

Olio di pesce omega-3

- **R63.** Gli omega-3 autorizzati, alla dose di 2-4 g/die, devono essere usati per trattare l'ipertrigliceridemia grave (TG > 500 mg/dL). Gli integratori dietetici non sono approvati da FDA per il trattamento dell'ipertrigliceridemia e non sono raccomandati a questo scopo (**Grado A, MLE 1**).

Niacina

- **R64.** La niacina è raccomandata principalmente come ausilio per ridurre i TG (**Grado A, MLE 1**).
- **R65.** Non si deve impiegare niacina nei soggetti in trattamento aggressivo con statine, data l'assenza di benefici ulteriori se LDL-C è già ben controllato (**Grado A; MLE 1**).

Sequestranti biliari

- **R66.** I sequestranti biliari possono essere considerati per ridurre LDL-C e apo B e dare un piccolo aumento di HDL-C, ma possono far aumentare i TG (**Grado A; MLE 1**).

Inibitori dell'assorbimento del colesterolo

- **R67.** Si può considerare l'ezetimibe in monoterapia per ridurre LDL-C e apo B, soprattutto nei soggetti che non tollerano le statine (**Grado B, MLE 2**).
- **R68.** L'ezetimibe può essere usato in combinazione con le statine per ridurre ulteriormente i livelli di LDL-C e il rischio di ASCVD (**Grado A; MLE 1**).

Inibitori di proprotein-convertasi subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9)

- **R69.** Per abbassare l'LDL-C nei soggetti con FH, si deve considerare l'uso dei PCSK9 inibitori in combinazione con le statine (**Grado A; MLE 1**).
- **R70.** Nei pazienti con ASCVD, che non riescono a raggiungere gli obiettivi di LDL-C/non-HDL-C in corso di terapia con statine alla massima dose tollerata, si deve considerare l'uso dei PCSK9 inibitori. Non devono essere usati in monoterapia se non nei soggetti intolleranti alle statine (**Grado A; MLE 1**).

Terapia combinata

- **R71.** Se i livelli di LDL-C/non-HDL-C sono marcatamente aumentati e la monoterapia (di solito con una statina) non raggiunge l'obiettivo terapeutico, si deve considerare l'uso di una terapia ipolipemizzante combinata (**Grado A; MLE 1**).

Aspetti particolari nelle donne

- **R72.** Bisogna valutare il rischio di ASCVD nelle donne e trattarle con terapia farmacologica se l'intervento sullo stile di vita non è sufficiente

(Grado C; MLE 4; aumentata di grado per i potenziali benefici).

- **R73.** Nelle donne in post-menopausa la terapia ormonale sostitutiva non è raccomandata per il solo trattamento della dislipidemia (**Grado A; MLE1**).

Aspetti particolari in bambini e adolescenti

- **R74.** Si raccomanda la terapia farmacologica nei bambini e adolescenti dopo i 10 anni, se non

rispondono in modo adeguato alle modificazioni dello stile di vita, soprattutto se corrispondono alle seguenti caratteristiche (**Grado D; MLE 4**):

- LDL-C ≥ 190 mg/dL;
- LDL-C ≥ 160 mg/dL e ≥ 2 fattori di rischio CV, persistenti dopo intervento energetico;
- anamnesi familiare positiva per ASCVD prematura (prima dei 55 anni);
- sovrappeso, obesità o altri elementi della sindrome da insulino-resistenza.

Tabella 9
Principali classi di farmaci ipolipemizzanti

Classe	Effetto metabolico^a	Aspetti principali da considerare^b
Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine: lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina)	Principalmente ↓ LDL-C del 21-55%, attraverso l'inibizione competitiva della tappa limitante della sintesi del colesterolo nel fegato, che porta ad upregolazione dei recettori epatici per LDL. Gli effetti su TG e HDL-C sono meno pronunciati (↓ TG del 6-30% e ↑ HDL-C del 2-10%).	Esami di funzionalità epatica prima di iniziare la terapia e dopo, in relazione alla situazione clinica. Mialgie e astenia muscolare in alcuni pazienti. Potenziale interazione fra alcune statine e gli inibitori di CYP450 3A4, ciclosporina, warfarin e inibitori delle proteasi. Miopatia/rabdomiolisi in rari casi; rischio aumentato dalla co-somministrazione di alcuni farmaci (vedi foglietto illustrativo). Non sono più raccomandate dosi di simvastatina > 80 mg. Non superare la dose di 20 mg/die di simvastatina in associazione con amlodipina o ranolazina. I livelli plasmatici di rosuvastatina possono essere maggiori negli asiatici rispetto ad altri gruppi etnici. Nei pazienti trattati con statine, è aumentato il rischio di diabete di nuova insorgenza: si tratta di un fenomeno dose-correlato, che compare soprattutto nei pazienti con sindrome metabolica, sembra meno frequente con pravastatina (e forse pitavastatina), ed è complessivamente meno frequente della diminuzione del rischio di ASCVD.
Inibitori dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe)	Principalmente ↓ LDL-C del 10-18%, attraverso l'inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo e la diminuzione del suo trasporto al fegato, che porta ad upregolazione dei recettori epatici per LDL. ↓ Apo B dell'11-16%. In combinazione con statine, ulteriore ↓ LDL-C del 25%, con ↓ totale di LDL-C del 34-61%. In combinazione con fenofibrato, ↓ LDL-C del 20-22% e ↓ apo B del 25-26%, senza compromettere ↑ HDL-C.	Miopatia/rabdomiolisi in rari casi. Se co-somministrato con statine o fenofibrato, permangono i rischi associati a quei farmaci (miopatia/rabdomiolisi, colelitiasi).
Inibitori PCSK9 (proprotein-convertasi subtilisin/kexin tipo 9) (alirocumab, evolocumab)	↓ LDL-C del 48-71%, ↓ non-HDL-C del 49-58%, ↓ TC del 36-42%, ↓ apo B del 42-55%, attraverso l'inibizione del legame di PCSK9 ai recettori di LDL, che aumenta il numero di recettori disponibili per rimuovere LDL, abbassando i livelli di LDL-C.	Richiedono auto-iniezione sottocutanea e conservazione in frigorifero. Il tasso complessivo di reazioni avverse e sospensioni è molto basso: le reazioni avverse portano a sospensione di evolocumab nel 2.2% di tutti i casi (+1.2% vs. placebo) e di alirocumab nel 5.3% di tutti i casi (+0.2% vs. placebo). Si rilevano tassi significativamente differenti rispetto al placebo di reazioni al sito di iniezione (+1.9% per alirocumab, +0.7% per evolocumab) e sindrome simil-influenzale (+1.2% per alirocumab, +0.2% per evolocumab). Le reazioni avverse più comuni con tassi simili vs. placebo sono le seguenti: • alirocumab (4-12%, dalla più frequente alla meno frequente): rino-faringite, influenza, infezioni del tratto urinario, diarrea, bronchite, mialgia; • evolocumab (2-4%, dalla più frequente alla meno frequente): rino-faringite, dorsalgia, infezioni del tratto respiratorio superiore.

Continua alla pagina successiva

Tabella 9 (continua)

Fibrati (gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato)	Principalmente ↓ TG del 20-35%, ↑ HDL-C del 6-18%, attraverso la stimolazione dell'attività lipoproteina-lipasi. Fenofibrato può ↓ TC e LDL-C del 20-25%. Abbassamento di VLDL-C e LDL-C; l'aumento reciproco di LDL-C trasforma il profilo in una forma meno aterogena, spostando le particelle di LDL a dimensioni maggiori. Fenofibrato ↓ livello di fibrinogeno.	Gemfibrozil può ↑ LDL-C del 10-15%. Sintomi GI, possibile coledocolitiasi. Possono potenziare l'effetto degli anti-coagulanti orali. Gemfibrozil può ↑ il livello di fibrinogeno^c. Gemfibrozil e fenofibrato possono ↑ omocisteina, indipendentemente dalle concentrazioni di vitamina^d. Miopatia/rabdomiolisi se usati insieme a statine (infrequenti con gemfibrozil, ma il rischio è aumentato con tutte le statine tranne fluvastatina); interazione meno probabile con fenofibrato o bezafibrato (nessuna differenza evidente tra le statine). I fibrati si associano ad aumento della creatininemia, che può essere indipendente da disfunzione renale. Se eGFR è: • 15-60: diminuire la dose di fenofibrato di 2/3 e dimezzare quella di gemfibrozil; • < 15: evitare i fibrati. Possono causare disturbi muscolari. Possono migliorare la retinopatia diabetica.
Niacina (acido nicotinico)	↓ LDL-C del 10-25%, ↓ TG del 20-30%, ↑ HDL-C del 10-35%, diminuendo la sintesi epatica di LDL-C e VLDL-C. ↓ lipoproteina (a). Trasforma LDL-C in forme meno aterogene, aumentando le dimensioni medie delle particelle e diminuendo anche la concentrazione delle particelle LDL.	Frequente arrossamento cutaneo, prurito, fastidio addominale, epatotossicità (rara ma può essere grave), nausea, ulcera peptica, fibrillazione atriale. Effetto negativo sulla glicemia a dosaggi maggiori. Aumento di uricemia che può portare a gotta.
Sequestranti biliari (colestiramina, colestipolo, colesevelam)	Principalmente ↓ LDL-C del 15-25%, attraverso il legame degli acidi biliari e la prevenzione del loro riassorbimento ileale (che causa deplezione del colesterolo epatico e up-regolazione dei recettori per LDL). Colesevelam ↓ glicemia e HbA1c (~0.5%) ed è approvato da FDA per il trattamento del DMT2.	Possono ↑ TG. Frequenti stipsi e/o meteorismo, che possono diminuire l'aderenza. Molte interazioni farmacologiche potenziali (per diminuzione dell'assorbimento), meno con colesevelam (vedi foglietti illustrativi). Possono ridurre l'assorbimento di acido folico e vitamine liposolubili (A, D, K).
Inibitore di MTP (lomitapide)	↓ LDL-C fino al 40%, TC del 36%, apo B del 39%, TG del 45%, non-HDL-C del 40% (in relazione alla dose) nei pazienti con FH omozigote, attraverso legame e inibizione di MTP, che inibisce la sintesi di chilomicroni e VLDL.	Può provocare aumento di transaminasi (ALT, AST). Secondo le prescrizioni REMS di FDA, è necessario valutare ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina totale prima di iniziare e le transaminasi durante il trattamento. Provoca aumento del grasso intra-epatico (steatosi) con o senza ipertransaminasemia, che può costituire un fattore di rischio per epatopatia progressiva. Provoca anche steatosi del piccolo intestino, con dolore addominale e steatorrea, se non si segue una dieta a contenuto di grassi molto basso. Può anche provocare deficit di vitamine liposolubili, se non si assumono supplementi. Usare con cautela in associazione con altri farmaci potenzialmente epatotossici. Data l'epatotossicità, è disponibile solo attraverso un programma REMS.
Oligonucleotide antisense dell'apolipoproteina B (mipomersen per iniezioni sc)	↓ LDL-C del 21%, TC del 19%, apo B del 24%, non-HDL-C del 22% in pazienti con FH omozigote, attraverso la degradazione del mRNA per apo B-100, la principale apolipoproteina necessaria per la sintesi epatica di VLDL (e la successiva produzione plasmatica di IDL e LDL).	Può provocare aumento di transaminasi. Si raccomanda la valutazione di ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina totale prima di iniziare e delle transaminasi durante il trattamento. Provoca aumento del grasso intra-epatico (steatosi) con o senza ipertransaminasemia, che può costituire un fattore di rischio per epatopatia progressiva. Usare con cautela in associazione con altri farmaci potenzialmente epatotossici. Data l'epatotossicità, è disponibile solo attraverso un programma REMS.

Continua alla pagina successiva

Tabella 9 (continua)

Acidi grassi omega-3 (icosapent-etil, etil-esteri dell'acido omega-3)	↓ TG del 27-45%, TC del 7-10%, VLDL-C del 20-42%, apo B del 4%, non-HDL-C del 8-14% in soggetti con grave ipertrigliceridemia, probabilmente attraverso la riduzione della sintesi e/o secrezione epatica di VLDL-TG e l'aumento della rimozione di TG dalle particelle circolanti di VLDL. Altri potenziali meccanismi di azione sono: aumento della β-ossidazione, inibizione di acil-CoA, 1,2-diacylgliceril aciltransferasi, diminuzione di lipogenesi epatica, aumentata attività di lipoproteine plasmatiche. Icosapent etil ↓ LDL-C del 5%, mentre etil-esteri dell'acido omega-3 ↑ LDL-C del 45%.	I livelli di TG devono essere valutati con attenzione prima di iniziare e poi periodicamente in corso di terapia. Gli etil-esteri dell'acido omega-3 possono aumentare i livelli di LDL-C, per cui ne è raccomandato il monitoraggio in corso di trattamento. Possono allungare il tempo di sanguinamento. Nei pazienti in trattamento con acidi grassi omega-3 e altri farmaci che influenzano la coagulazione, è necessario un monitoraggio periodico dello stato coagulatorio. Nei pazienti con epatopatie è raccomandato il monitoraggio periodico di ALT e AST. In alcuni pazienti si può verificare un incremento della sola ALT. Attenzione nel trattamento di pazienti con allergia nota a pesci e/o frutti di mare. Non è stato definito l'effetto degli acidi grassi omega-3 su morbilità e mortalità CV e sul rischio di pancreatite nei pazienti con ipertrigliceridemia grave. Nei pazienti con FA parossistica o cronica, la terapia con etil-esteri dell'acido omega-3 può associarsi ad aumentata frequenza di FA o flutter sintomatici, specialmente nei primi 2-3 mesi di trattamento. Gli eventi avversi più comuni comprendono artralgia (2.3%), eruttazione (4%), dispepsia (3%), disgeusia (4%). Possono verificarsi anche stipsi, disturbi gastrointestinali, vomito, eruzione, prurito. Devono essere usati con cautela durante l'allattamento e in gravidanza devono essere impiegati solo se i benefici del trattamento sono superiori al potenziale rischio di danno fetale.
Abbreviazioni: ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; apo = apolipoproteina; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; FA = fibrillazione atriale; FDA = U.S. Food and Drug Administration; GI = gastrointestinale; HMG-CoA = idrossimetilglutaril-coenzima A; MTP = proteina di trasferimento microsomiale dei TG; REMS = strategie di valutazione e riduzione del rischio; TC = colesterolo totale; TG = trigliceridi. ^a La percentuale di variazione dipende dai livelli basali di lipidi e dai dosaggi. Potenza e dosaggi delle statine variano. ^b Più frequenti o gravi; vedi informazioni prescrittive per dati completi su controindicazioni, avvertimenti, precauzioni ed effetti collaterali. ^c I risultati sono variabili: con gemfibrozil i livelli di fibrinogeno possono diminuire, aumentare o rimanere immutati in relazione allo studio. ^d I risultati sono variabili: con gemfibrozil i livelli di omocisteina possono aumentare o rimanere immutati.		

Q 3.2. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 47. Siamo fortemente a favore di un'organizzazione della vita e della società (fino alla pianificazione urbanistica) che favorisca la mobilità sostenibile e i corretti stili di vita anche con appropriate misure fiscali.

R 48-50. Le nuova LG europee del 2019 propongono almeno 30 minuti al giorno di attività fisica di intensità moderata, anche in assenza di sovrappeso (1).

Raccomandiamo, per i soggetti sani di tutte le età, 150 minuti/settimana di esercizio fisico aerobico di moderata intensità o 75 minuti/settimana di esercizio aerobico di elevata intensità (2-4). Un beneficio ulteriore negli adulti sani può essere ottenuto con 300 minuti/settimana di esercizio fisico aerobico di moderata intensità o 150 minuti/settimana di esercizio fisico aerobico di elevata intensità.

L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività.

L'esercizio fisico contro resistenza ha dimostrato efficacia nel migliorare il controllo glicemico, così

come la combinazione di attività aerobica e contro resistenza.

L'attività fisica è raccomandata anche nei pazienti con pregressi eventi CV, angina, infarto, interventi di rivascularizzazione percutanea o chirurgica e in quelli affetti da insufficienza cardiaca. L'intensità dell'esercizio e le modalità di esecuzione vanno tarate sulle caratteristiche individuali e definite dopo una valutazione cardiologica o un adeguato periodo di riabilitazione CV.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.
2. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016, 37: 2315-81.

3. *AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.*
4. *Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. G Ital Cardiol 2016, Suppl 1.*

R 51-53. *Pe ridurre i livelli elevati di trigliceridi hanno efficacia (1):*

- *riduzione del peso corporeo, che migliora la sensibilità all'insulina;*
- *attività fisica regolare, che abbassa la trigliceridemia al di là dell'effetto sul peso;*
- *riduzione dell'assunzione di alcoolici;*
- *riduzione degli alimenti a base di cereali raffinati e carboidrati con alto indice glicemico;*
- *limitazione dell'assunzione di fruttosio (il saccarosio, costituito da glucosio e fruttosio, è una fonte importante di fruttosio nella dieta).*

Nel documento di consenso inter-societario italiano (2) le raccomandazioni relative all'alimentazione sono così riassunte:

- *ridurre gli acidi grassi saturi a < 10% dell'apporto calorico totale, mediante sostituzione con acidi grassi poli-insaturi;*
- *per quanto riguarda gli acidi grassi trans-insaturi, eliminare o ridurre alla minima quantità quelli di origine industriale, a < 1% quelli di origine naturale;*
- *ridurre il sale a < 5 g/die;*
- *assumere 30-45 g/die di fibre;*
- *assumere 200 g/die di frutta;*
- *assumere 200 g/die di verdure;*
- *assumere pesce almeno 2 volte/settimana;*
- *ridurre l'assunzione di alcool, senza superare i 2 bicchieri/die di vino negli uomini e 1 bicchiere/die nelle donne.*

Il consumo di 2 g/die di fitosteroli riduce il colesterolo totale ed LDL del 7-10%. L'apporto di steroli vegetali con la dieta mediterranea è di circa 500 mg/die. Un apporto maggiore può essere ottenuto con gli alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli (1).

- *Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.*
- *Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. G Ital Cardiol 2016, Suppl 1.*

R 55. *Le LG ESC/EAS 2019 (1) per la riduzione farmacologica di LDL-C indicano:*

- *prescrivere una statina ad alta intensità fino alla*

massima dose tollerata per raggiungere l'obiettivo definito per lo specifico livello di rischio;

- *se l'obiettivo non è raggiunto alla massima dose di statina tollerata, è raccomandata la combinazione con ezetimibe;*
- *in prevenzione primaria per pazienti ad alto rischio ma senza FH, se non raggiunto l'obiettivo di LDL-C alla massima dose tollerata di statina e ezetimibe, può essere considerata una combinazione con inibitore di PCSK9;*
- *in prevenzione secondaria per pazienti a rischio molto alto che non raggiungano il loro obiettivo alla massima dose tollerata di statina e ezetimibe, è raccomandata una combinazione con inibitore di PCSK9;*
- *per pazienti con FH a rischio molto alto (cioè con ASCVD o con un altro fattore di rischio maggiore) che non raggiungano il loro obiettivo con la massima dose tollerata di statina ed ezetimibe, è raccomandata una combinazione con inibitore di PCSK9;*
- *se una terapia con statina non è tollerata a qualunque dosaggio (anche dopo rechallenge), considerare l'ezetimibe;*
- *se una terapia con statina non è tollerata a qualunque dosaggio (anche dopo rechallenge), può essere considerato anche un inibitore di PCSK9 aggiunto a ezetimibe;*

Se l'obiettivo non è raggiunto, può essere considerata la combinazione di statina con un sequestrante degli acidi biliari.

1. *Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.*

R 56-60.

La terapia con statine è il cardine della terapia ipolipemizzante e per raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandiamo di prescriberla alla più alta dose raccomandata o tollerata.

1. *Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.*

R 57. *La riduzione del rischio CV ha importanza decisamente superiore rispetto al possibile lieve incremento del rischio di sviluppare DM2 indotto dalla statina (si stima che per determinare un caso di diabete debbano essere trattate con statine 255 persone per 4 anni — 1). Sugeriamo, comunque, quando si deve iniziare la terapia con statine in soggetti senza diabete noto, di:*

- *stabilire i fattori di rischio sia per diabete sia per malattia CV e nei soggetti ad alto rischio per diabete effettuare un controllo di glicemia e/o HbA1c prima di cominciare la terapia con statine;*
- *enfaticizzare l'importanza di mantenere un normale peso corporeo con la dieta e l'attività fisica prima*

e durante la terapia con statina;

- usare le statine in accordo con quanto stabilito dalle LG e trattare adeguatamente il diabete.

Si raccomanda inoltre (2) di:

- non interrompere la terapia con statina anche se viene diagnosticato il diabete;
- usare sempre le statine in prevenzione secondaria, perché il beneficio CV supera significativamente il rischio di diabete;
- individualizzare l'introduzione della statina in prevenzione primaria nei pazienti con rischio CV relativamente basso, valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio.

1. Sattar N, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010, 375: 735-42.
2. Maki KC, et al. An assessment by Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014, 8: S17-29.

R 59. Secondo le LG europee (1), nei pazienti con DM2:

- se ad alto rischio, è raccomandata una riduzione di LDL-C > 50% rispetto al basale o un target di LDL-C < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L);
- se a rischio molto alto, è raccomandata una riduzione di LDL-C > 50% rispetto al basale o un target di LDL-C < 55 mg/dL (< 1.4 mmol/L);
- prima della terapia di associazione, prendere in considerazione l'intensificazione della terapia con statina e nel caso l'obiettivo non venga raggiunto, l'associazione con ezetimibe.

La terapia con statine è controindicata in età premenopausale in assenza di adeguata contraccezione.

Un'analisi pre-specificata dello studio ODYSSEY OUTCOMES (2,3) è stata volta a valutare gli esiti CV del trattamento con aliocumab in pazienti stratificati in base allo stato glicemico basale. Sono stati studiati anche gli effetti dell'inibitore PCSK9 sul rischio di diabete di nuova insorgenza. Sul totale dei partecipanti allo studio, 5444 (28.8%) erano diabetici (DM2 nella maggior parte dei casi), 8246 (43.6%) evidenziavano una condizione di pre-diabete e 5234 (27.7%) avevano livelli glicemici normali. L'endpoint primario era un composito di morte da malattia coronarica, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico fatale o non fatale, o angina instabile richiedente ricovero ospedaliero. Non si sono registrate differenze significative tra le categorie glicemiche in termini di LDL-C mediano al basale (2.20-2.28 mmol/L), dopo 4 mesi di trattamento con aliocumab (0-0.8 mmol/L) o dopo 4 mesi di trattamento con placebo (2.25-2.28 mmol/L). Nel gruppo placebo l'incidenza dell'endpoint primario su una mediana di 2.8 anni è stata maggiore nei pazienti con diabete (16.4%) rispetto a quelli con pre-diabete (9.2%) o normoglicemia (8.5%), con HR per diabete vs normoglicemia di 2.09 (IC 95% 1.78-2.46, $p < 0.0001$) e per diabete vs pre-diabete di 1.90 (1.65-2.17, $p < 0.0001$). Aliocumab ha portato a una riduzione relativa di incidenza dell'endpoint primario simile in ciascuna categoria glicemica, ma a una riduzione assoluta maggiore di incidenza dell'endpoint

primario nei pazienti con diabete (2.3%, IC 95% 0.4-4.2) rispetto a quelli con pre-diabete (1.2%, 0.0-2.4) o normoglicemia (1.2%, -0.3-2.7; P di interazione per riduzione del rischio assoluto = 0.0019). Tra i pazienti senza diabete al basale, 676 (10.1%) hanno sviluppato diabete nel gruppo placebo, rispetto a 648 (9.6%) nel gruppo aliocumab. Pertanto, aliocumab non ha aumentato il rischio di diabete di nuova insorgenza (HR 1.00, IC 95% 0.89-1.11). Gli HR erano 0.97 (IC95% 0.87-1.09) per i pazienti con pre-diabete e 1.30 (IC95% 0.93-1.81) per quelli con normoglicemia (P di interazione = 0.11).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Ray KK, et al. Effects of aliocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, 7: 618-28.
3. Raal FJ, Mohamed F. More aggressive lipid lowering in people with diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, 7: 587-9.

R 61-62. Nei pazienti ad alto rischio CV con TG > 200 mg/dL e già in terapia con statina, concordiamo nel considerare la terapia di associazione con fenofibrato (1-3).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.
3. Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G Ital Cardiol* 2016, Suppl 1.

R 63. L'impiego degli omega-3 nella prevenzione secondaria in pazienti con cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca è controverso (1).

Alcuni recenti studi e metanalisi sull'effetto degli omega-3 su mortalità totale ed eventi CV non hanno dimostrato un'efficacia significativa (2-5), ma venivano utilizzati abitualmente alla dose di 1 g/die. Nello studio REDUCE-IT invece sono stati utilizzati 2 g x 2/die di icosapent-etile, confrontati con placebo (6). Sono stati arruolati 8179 pazienti a rischio CV elevato (precedente evento CV o diabete con un fattore di rischio aggiuntivo) già in terapia con statine, con livelli di LDL-C 41-100 mg/dL e trigliceridi 135-499 mg/dL. Dopo un follow-up mediano di 4.9 anni, si è osservata una riduzione del 25% del rischio relativo di eventi avversi CV maggiori (MACE: uno qualsiasi tra morte

CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile tale da richiedere ricovero in ospedale). La dose utilizzata potrebbe essere un fattore chiave nel beneficio osservato. La maggior parte degli studi precedenti sugli omega-3 (ad esempio lo studio ASCEND — 2) ha utilizzato dosi molto più basse di oli misti. L'unico a dosi più alte era il trial giapponese JELIS (7) che ha utilizzato 1.8 g/die. In quello studio si era evidenziato come il trattamento aggiuntivo con omega-3 si associasse a incidenza significativamente minore di eventi CV e angina instabile rispetto al gruppo placebo. Non veniva invece ritrovata alcuna favorevole influenza esercitata dalla terapia sulla mortalità totale e CV o sull'insorgenza di eventi cerebro-vascolari. Peraltro, non si trattava di una sperimentazione controllata vs placebo e inoltre il consumo di pesce nella popolazione giapponese era decisamente elevato (85 g/d, 900 mg di EPA e DHA), con possibile influenza sul risultato. Bisogna inoltre considerare la presenza di elevati livelli basali di trigliceridi. Anche nello studio FIELD (8) si era osservato un beneficio CV nei pazienti che al basale presentavano una dislipidemia diabetica. La raccomandazione di impiego non è adottabile in Italia per la non disponibilità di tale preparazione di omega-3.

Alla luce di questo studio, le linee guida ESC/EAS 2019 (9):

- raccomandano la statina come farmaco di prima scelta;
- suggeriscono di prendere in considerazione nei pazienti a rischio alto o molto alto, con trigliceridi compresi tra 135-499 mg/dL a dispetto della terapia con statine, l'associazione alla statina di omega-3 (con riferimento specifico a icosapent etile 2 g x 2/d).

Suggeriamo l'uso di tali farmaci, in accordo con la nota AIFA 13, nelle ipertrigliceridemie familiari, nell'iperlipemia familiare combinata e nei soggetti con insufficienza renale e trigliceridemia > 500 mg/dL.

1. Abdelhamid AS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, CD003177.
2. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018, 379: 1540-50.
3. Hooper L, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006, 332: 752-60.
4. Marchioli R, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: timecourse analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002, 105: 1897-903.
5. Manson JE, et al; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019, 380: 23-32.
6. Bhatt DL, et al, for the REDUCE-IT Investigators*. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl

for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019, 380: 11-22.

7. Yokoyama M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007, 369: 1090-8.
8. Keech A, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366: 1849-61.
9. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 64-65. In considerazione della documentata inefficacia nella prevenzione CV, EMA ha sospeso il farmaco (niacina/laropiprant) dal commercio in tutta Europa. In Italia è disponibile acipimox, un derivato dell'acido nicotinico, scarsamente utilizzato nella pratica clinica.

R 66. In Italia è disponibile solo la colestiramina, che presenta tuttavia difficoltà di reperimento. L'indicazione all'impiego dovrebbe essere limitata ai pazienti che non raggiungono l'obiettivo o in quelli intolleranti alla statina (1), non candidabili a terapia con inibitori di PCSK9.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 67-68. Ezetimibe sembra avere un effetto più marcato nel diabete: tale effetto potrebbe essere collegato ai suoi benefici sul profilo lipidico aterogeno post-prandiale e a digiuno peculiare di tali pazienti (1).

Lo studio IMPROVE-IT ha coinvolto 18.144 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA) nei 10 giorni precedenti, con livelli di colesterolo LDL compresi tra 50 e 100 mg/dL (1.3-2.6 mmol/L) se già in terapia ipolipemizzante o tra 50 e 125 mg/dL (1.3-3.2 mmol/L) se non ricevevano terapia ipolipemizzante. La combinazione di simvastatina (40 mg/d) ed ezetimibe (10 mg/d) è stata confrontata con simvastatina (40 mg/d) e placebo. L'end-point primario composito era rappresentato da morte CV, infarto miocardico non fatale, angina instabile con necessità di ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica (≥ 30 giorni dalla randomizzazione) e ictus non fatale. Il follow-up mediano è stato di 6 anni. I valori medi di LDL-C durante lo studio erano 53.7 mg/dL (1.4 mmol/L) nel gruppo simvastatina-ezetimibe vs 69.5 mg/dL (1.8 mmol/L) nel gruppo in monoterapia con simvastatina ($p < 0.001$). Le curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario hanno mostrato un'incidenza di eventi CV a 7 anni del 32.7% nel gruppo simvastatina-ezetimibe vs 34.7% nel gruppo in monoterapia con

simvastatina (differenza di rischio assoluto 2.0 punti percentuali; HR 0.936; IC95% 0.89-0.99, $p = 0.016$). Dallo studio si evince che l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine permette di ottenere un'ulteriore riduzione dei livelli di LDL-C e un miglioramento degli esiti CV. Lo studio supporta pertanto il rafforzamento della raccomandazione e anche i target di LDL-C proposti dalle nuove LG. È bene ricordare come dallo studio IMPROVE-IT sia emersa anche una riduzione degli eventi avversi successivi al primo nel corso del follow-up. Come è noto, i pazienti con SCA hanno un elevato rischio di recidive nel follow-up, nonostante un adeguato trattamento farmacologico. Nello studio IMPROVE-IT si è evidenziata una riduzione del 9% delle recidive nel gruppo ezetimibe rispetto al gruppo controllo, a supporto sia dell'impiego del farmaco sia della scelta di un target di LDL-C particolarmente stringente in tale tipologia di pazienti.

1. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete. 2018.
2. Qamar A, et al. Biomarkers and clinical cardiovascular outcomes with ezetimibe in the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol* 2019, 74: 1057-68.

R 69-70. Secondo le LG europee (1), gli inibitori di PCSK9 sono da considerarsi come terapia standard con il massimo livello di raccomandazione (classe 1A) per la prevenzione secondaria dei pazienti a rischio molto alto, che non raggiungono il target lipidico nonostante una terapia statinica ottimizzata.

Nello studio FOURIER (2) i ricercatori hanno arruolato 27.564 pazienti con patologia CV pre-esistente (81% infarto, 19% ictus ischemico e 13% arteriopatia periferica sintomatica). Per essere inclusi, i pazienti dovevano avere LDL-C ≥ 70 mg/dL o colesterolo non-HDL ≥ 100 mg/dL, ed essere in terapia ottimizzata con statine. I pazienti (età media 63 anni, 75% maschi) sono stati randomizzati a evolocumab (140 mg ogni due settimane o 420 mg ogni mese) o placebo. Evolocumab ha portato a una riduzione del 59% di LDL-C. L'end-point primario si è verificato nell'11.3% del gruppo placebo e nel 9.8% del gruppo evolocumab (RR del 15% complessivamente, del 27% per l'infarto e del 21% per l'ictus). I dati hanno anche mostrato un beneficio incrementale nel tempo: l'end-point secondario è stato significativamente ridotto del 16% nel primo anno e del 25% oltre il primo anno. Le riduzioni degli end-point si sono verificate in tutti i sottogruppi.

Nello studio ODYSSEY OUTCOMES (3) sono stati inclusi 18.924 pazienti con SCA recente (entro 12 mesi), randomizzati a alirocumab 75 mg sc ogni 2 settimane o placebo. I pazienti erano in trattamento con atorvastatina 40-80 mg/die o rosuvastatina 20-40 mg/die o la dose massima tollerata di una statina e presentavano LDL-C ≥ 70 mg/dL o non-HDL-C ≥ 100 mg/dL o apoB ≥ 80 mg/dL. L'outcome primario era morte per malattia coronarica, infarto miocardico non fatale, angina instabile con necessità di ricovero in ospedale o ictus ischemico. Dopo un follow-up medio di 2.8 anni, i livelli di LDL-C erano 53.3 mg/dL nel gruppo

alirocumab vs. 101.4 mg/dL nel gruppo placebo, con una riduzione assoluta del 54.7%. L'endpoint primario era significativamente più basso nel gruppo alirocumab rispetto al gruppo placebo (9.5 vs. 11.1%): infarto non fatale ridotto del 14%, ictus del 27% e angina instabile del 39%.

Forme familiari.

Secondo le LG europee (1), il trattamento con PCSK9 inibitori è raccomandato nei pazienti con HeFH a rischio molto alto, che non raggiungono il target con la massima dose tollerata di statina + ezetimibe. In questo ambito l'efficacia sui livelli di LDL-C in associazione alla terapia massimale con statina ± ezetimibe è stata valutata in studi specifici inclusi nei più ampi programmi ODYSSEY per alirocumab e PROFICIO per evolocumab. In particolare, lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco RUTHERFORD-227 (4) ha valutato 331 pazienti di 18-80 anni, con HeFH, reclutati in 39 centri, in terapia ipolipemizzante stabile da almeno 4 settimane e con LDL-C ≥ 100 mg/dL. I pazienti sono stati randomizzati a evolocumab 140 mg ogni 2 settimane, evolocumab 420 mg 1 volta al mese o placebo. Lo studio è durato 12 settimane, in cui è stata continuata la precedente terapia ipolipemizzante. In confronto con il placebo, evolocumab ha ridotto LDL-C di un ulteriore 60%. Quasi l'80% dei pazienti con HeFH in evolocumab ha raggiunto LDL-C < 70 mg/dL. Gli studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, ODYSSEY FH I ed FH II e ODYSSEY HIGH FH (5) hanno valutato efficacia e sicurezza di alirocumab (75 mg x 2 volte al mese, titolabile a 150 mg x 2 volte al mese in base ai livelli di LDL-C misurati all'8^a settimana) in 735 pazienti con diagnosi clinica e/o genetica di HeFH e con LDL-C ≥ 100 mg/dL (in assenza di storia pregressa di malattia CV), o LDL-C ≥ 70 mg/dL (in presenza di storia pregressa di malattia CV), nonostante più dell'80% fosse trattato con dosi elevate di statine ad alta efficacia e il 60-67% ricevesse in associazione ezetimibe. Lo studio ODYSSEY HIGH FH ha preso in considerazione 107 pazienti con una forma grave di HeFH, caratterizzata da LDL-C ≥ 190 mg/dL rilevata in corso di terapia massimale con statina (nell'80% dei pazienti) associata ad ezetimibe (nel 27% dei pazienti). La somministrazione di alirocumab 150 mg x 2 volte al mese in associazione alla terapia ipolipemizzante massimale ha portato, dopo 24 settimane, ad un'ulteriore riduzione media dei livelli di LDL-C di 91 mg/dL (-50%) rispetto alla sola terapia ipolipemizzante con statina ± ezetimibe, con LDL-C < 100 mg/dL nel 57% dei casi e < 70 mg/dL nel 32%. Una valutazione a lungo termine della durata di 78 settimane su 1257 HeFH è stata recentemente presentata al meeting annuale della Società Europea di Cardiologia a Londra. I pazienti, già in terapia con la dose massima tollerata di statina eventualmente associata a ezetimibe, sono stati trattati con alirocumab 75/150 mg sottocute x 2 volte al mese. Dopo 24 settimane, i valori di LDL-C si erano ulteriormente ridotti del 50-55% rispetto alla terapia massimale con statina e tale riduzione si è mantenuta invariata tra il 55% e il 60% per le 78 settimane di osservazione dello studio.

Pazienti con SCA

Secondo le LG europee (1):

- nei pazienti già trattati con la dose massima tollerata di statina + ezetimibe la terapia con anti-PCSK9 dovrebbe essere presa in considerazione prima possibile (già durante l'ospedalizzazione);
- se il target non è raggiunto dopo 4-6 settimane di trattamento con la massima dose tollerata di statina + ezetimibe, è raccomandato il trattamento con anti-PCSK9.

I dati degli studi sugli esiti CV sembrerebbero supportare tali raccomandazioni (2,3). Bisogna inoltre ricordare il dibattito sugli effetti pleiotropici, in particolare sul versante emocoagulativo e pro-infiammatorio (6-8). Tali effetti potrebbero giustificare l'uso precoce ma i dati disponibili non sono conclusivi. Raccomandiamo la terapia con inibitori di PCSK9 secondo le prescrizioni delle autorità regolatorie, ovvero nei pazienti ≤ 80 anni per le seguenti indicazioni:

- FH omozigote (evolocumab);
- prevenzione primaria con FH eterozigote e LDL-C ≥ 130 mg/dL, nonostante la terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe;
- prevenzione secondaria con FH eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e LDL-C ≥ 100 mg/dL, nonostante la terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, oppure dopo una sola rilevazione di LDL-C in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli, oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.
2. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2019, 376, 1713-22.
3. Szarek M, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: the ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol 2019, 73: 387-96.
4. Raal FJ, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2015, 385: 331-40.
5. Kastelein JJ, et al. ODYSSEY FH I and II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2015, 36: 2996-3003.
6. Bittner V. Pleiotropic effects of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) inhibitors? Circulation 2016, 134: 1695-6.
7. Paciullo F, et al. PCSK9 in haemostasis and thrombosis: possible pleiotropic effects of PCSK9 inhibitors in cardiovascular prevention. Thromb Haemost 2019, 119: 359-67.

8. Sahebkar A, et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. Br J Clin Pharmacol 2016, 81: 1175-90.

R 71. Nei pazienti che non raggiungono l'obiettivo terapeutico, è raccomandato l'impiego della terapia con statine + ezetimibe o resine. Nella gestione della dislipidemia mista, vi è indicazione all'impiego dell'associazione statina-fibrato, evitando il gemfibrozil e associando omega-3 in caso di non raggiungimento di un adeguato controllo della trigliceridemia (1).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.

R 73. La terapia ormonale sostitutiva (TOS) ha un effetto favorevole sul profilo lipidico (1) ma non è stato dimostrato che riduca il rischio CV e non può essere raccomandata per la prevenzione CV nelle donne (2). Statine e fibrati non sono controindicate durante TOS (3). Si ricorda la controindicazione alla TOS per via orale in presenza di TG > 250 mg/dL.

1. Menopausa e terapia ormonale sostitutiva - Raccomandazioni della Società Italiana delle Menopausa. (www.sigo.it/blog/2017/05/02/menopausa-e-terapia-ormonale-sostitutiva).
2. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.
3. Linee Guida AOGOI sulla Menopausa (www.aogoi.it/media/1152/lg_menopausa.pdf).

R 74. In accordo con le attuali evidenze e con i documenti di consenso europei (1,2), suggeriamo:

- bambini < 8 anni: l'intervento farmacologico è raccomandato in presenza di FH omozigote, senza differenza di genere;
- età pre-adolescenziale (8-10 anni): il trattamento può essere iniziato all'età di 10 anni, attenendosi alle seguenti indicazioni:
 - in assenza di altri fattori di rischio CV: se LDL-C > 190 mg/dL nonostante le misure legate allo stile di vita;
 - in presenza di altri fattori di rischio CV (obesità, ipertensione, fumo, familiarità per malattie CV): se LDL-C > 160 mg/dL nonostante le misure legate allo stile di vita;
 - in presenza di diabete mellito: se LDL-C > 130 mg/dL.
- nei bambini di 8-10 anni, il livello di LDL-C deve essere ridotto del 50% rispetto al livello pre-trattamento;
- nei bambini ≥ 10 anni, particolarmente se con altri fattori di rischio, inclusi elevati livelli di Lp(a), l'obiettivo di LDL-C dovrebbe essere < 130 mg/dL.

1. Il trattamento dell'ipercolesterolemia nei bambini: necessità e preoccupazioni. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2011, 12: 697-706.
2. Wiegman A, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *EAS Consensus Statement. Eur Heart J* 2015, 36: 2425-37.

Si segnala anche la **disponibilità in Italia di due ulteriori presidi terapeutici** per le dislipidemie: lomitapide e LDL-afèresi.

La **lomitapide** è un inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei TG, in grado di ridurre i livelli di LDL-C con un meccanismo indipendente dal recettore per le LDL. Diminuisce i livelli di LDL-C del 35-50% in soggetti con FH omozigote. Raccomandiamo di considerarne l'uso per il trattamento dell'FH omozigote (età > 18 anni), in associazione a dieta a basso tenore di grassi e altri farmaci ipolipemizzanti, con o senza LDL-afèresi. In queste situazioni è erogabile a totale carico del SSN.

L'**afèresi delle lipoproteine** consiste nel rimuovere dal sangue specifiche lipoproteine, con una procedura extra-corporea, e poi reinfonderlo (1-6). Riportiamo le indicazioni dell'American Society for Apheresis con le recenti raccomandazioni della Mighty Medic Multinational Society per diverse situazioni patologiche.

- Nell'**FH omozigote** l'afèresi è una terapia di prima linea, da sola o in associazione con dieta, statine, ezetimibe e altre terapie ipolipemizzanti. Può essere efficace nel ridurre il colesterolo LDL e gli eventi CV, prolungando la vita. Le nuove terapie ipolipemizzanti, che possono contribuire ad attenuare il rimbalzo del colesterolo LDL negli intervalli fra le sedute di LDL-afèresi e migliorare ulteriormente il profilo lipidico, sono indicate in associazione a LDL-afèresi nei pazienti che non raggiungono una sufficiente diminuzione dei lipidi:
 - se rimane un'attività residua del recettore delle lipoproteine (LDL-R): inibitori di PCSK9;
 - se non c'è attività residua di LDL-R (situazione in cui gli inibitori di PCSK9 sono inefficaci): lomitapide (e mipomersen non disponibile in Europa).
- Nell'**FH eterozigote** l'afèresi è una terapia di seconda linea, da sola o in associazione con dieta, statine, ezetimibe e altre terapie ipolipemizzanti, in casi severi e refrattari alle terapie farmacologiche, con coronaropatia clinicamente significativa e confermata dall'imaging o lesioni aterosclerotiche in altre aree (carotidi, aorta, arterie degli arti inferiori). Può essere efficace nel ridurre il colesterolo LDL e il rischio CV. Nei pazienti che non raggiungono una sufficiente diminuzione dei livelli lipidici, le nuove terapie ipolipemizzanti potrebbero ridurre la frequenza dell'afèresi e in alcuni casi portare anche alla sua sospensione.
- Nell'**FH in gravidanza** i livelli di LDL possono raggiungere livelli estremi (1000 mg/dL), che

possono compromettere la perfusione placentare. In questi casi la LDL-afèresi può permettere di completare con successo la gravidanza.

- Nell'**iperlipoproteinemia Lp(a) (> 60 mg/dL con LDL-C > 130 mg/dL) con coronaropatia** l'afèresi è una terapia di seconda linea, sia da sola che in associazione con altre modalità di trattamento, in grado di ottenere un beneficio CV in individui a rischio CV molto alto. Ricordiamo che i livelli di Lp(a) non sono influenzati dalla dieta. Le statine hanno su Lp(a) effetti marginali con assenza di variazioni dei livelli o, secondo una metanalisi pubblicata nel 2019, un aumento (5,7-9). Gli inibitori di PCSK9 hanno dimostrato di ridurre Lp(a) del 20-30% con un possibile ruolo della riduzione di Lp(a) nella riduzione anche del rischio CV (10,11). Acido nicotinico e mipomersen possono ridurre di circa il 30% i livelli di Lp(a) in pazienti con ipercolesterolemia (12). Tutti i sistemi di afèresi delle LDL sono in grado di ridurre Lp(a) del 40-88%.
- Nella **pancreatite da ipertrigliceridemia** il ruolo ottimale della terapia con afèresi non è stabilito e la decisione di praticarla dovrebbe essere individualizzata. La procedura può ridurre i livelli di TG del 49-80% ed è stata usata con successo anche come strategia terapeutica per la pancreatite acuta da ipertrigliceridemia durante la gravidanza, poiché i fibrati sono stati associati a effetti teratogeni.

La legislazione sanitaria italiana prevede nel Prontuario Terapeutico del SSN la LDL-afèresi, quale trattamento per le gravi ipercolesterolemie familiari. Raccomandiamo quindi di ricorrervi:

- nell'FH omozigote (e con doppia eterozigosi, con eccesso di funzione della PCSK9 o con Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva), il più precocemente possibile in presenza di risposta inadeguata alle altre opzioni terapeutiche disponibili, ogni 5-10 giorni, per ridurre a ogni sessione i livelli di LDL-C di almeno il 60%;
- nelle ipercolesterolemie primitive in assenza di risposta alle altre opzioni terapeutiche disponibili o in presenza di complicanze macro-vascolari evolutive, ove i presidi farmacologici utilizzati alla massima dose tollerata non garantiscano con ragionevole certezza la prevenzione primaria o secondaria dell'evento CV.

Suggeriamo di considerarne l'uso nelle altre situazioni sovra-riportate.

Raccomandiamo di individualizzare volumi e frequenza dell'afèresi.

1. Hegele RA, et al. Nonstatin low-density lipoprotein. Lowering therapy and cardiovascular risk reduction-statement from ATVB Council. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2015, 35: 2269-80.
2. Cuchel M, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014, 35: 2146-57.

3. Schwartz J, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice. Evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016, 31: 149-62.
4. Stefanutti C, et al. Toward an international consensus. Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2017, 11: 858-71.e3.
5. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
6. II Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi. 2009 (http://www.sisa.it/upload/II_CCI_LDL_aferesi.pdf).
7. Tsimikas S, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004, 110: 1406-12.
8. Khera AV, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014, 129: 635-42.
9. Tsimikas S, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.
10. Gaudet D, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014, 114: 711-5.
11. Raal FJ, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63: 1278-88.
12. Stefanutti C, et al. Toward an international consensus - Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2017, 11: 858-71.e3.

Paziente anziano

Secondo le LG europee (1), nel paziente anziano si consiglia la terapia in prevenzione primaria:

- se ≤ 75 anni secondo livello di rischio;
- se > 75 anni da considerare se a rischio alto o molto alto.

Si consiglia di iniziare con la dose più bassa di statina nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o a rischio di interazioni farmacologiche.

Numerosi studi osservazionali (2-7) hanno evidenziato che il rapporto tra colesterolemia ed eventi CV è meno evidente nelle età più avanzate: negli ottuagenari bassi

livelli di colesterolo totale e HDL sembrano rappresentare un fattore di rischio indipendente di fragilità e disabilità. D'altra parte, l'ipercolesterolemia costituisce ancora un fattore di rischio CV anche tra i soggetti più anziani. Studi clinici ed epidemiologici (8,9) mostrano come le statine siano in grado di ridurre gli eventi CV almeno fino a 85 anni.

Condividiamo le raccomandazioni delle LG europee ricordando la limitazione posta da AIFA, secondo cui in prevenzione primaria la rimborsabilità non è prevista dopo gli 80 anni.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Lang PO, et al. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009, 55: 539-49.
3. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992, 152: 56-64.
4. Brescianini S, et al. Low total cholesterol and increased risk of dying: are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian longitudinal study on aging. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51: 991-6.
5. Iversen A, et al. Hypercholesterolemia and risk of coronary heart disease in the elderly. Impact of age. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Int Med* 2009, 20: 139-44.
6. Prospective Study Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007, 370: 1829-39.
7. Corti MC, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995, 274: 539-44.
8. Shepherd J, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 1623-30.
9. 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.

Prospettive future

Alcune molecole sono in diverse fasi di sviluppo (1).

Inclisiran: è una piccola molecola di RNA che inibisce la sintesi di PCSK9, che in uno studio di fase II ha ridotto LDL-C del 50% in modo dose-dipendente e duraturo fino a 6 mesi (2).

Acido bempedoico: è un inibitore dell'ATP citrato-liasi, enzima a monte di HMGCoA-reduttasi, che riduce la sintesi epatica di colesterolo attraverso un meccanismo di azione complementare a quello delle statine. In studi clinici della durata di 52 settimane,

l'acido bempedoico in aggiunta alle statine ha ridotto LDL-C del 16% rispetto al basale e del 18% rispetto al placebo (3).

Evinacumab: è un anticorpo anti-angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), proteina critica per la clearance di lipoproteine ricche in trigliceridi, che ha dimostrato efficacia nella riduzione di LDL-C, trigliceridi e Lp(a) levels in pazienti con HoFH (4).

Ionis-ANGPTL3-LRx: è un oligonucleotide anti-senso che si lega a ANGPTL3, in grado di ridurre i livelli di trigliceridi di circa l'85% e quindi il carico aterogeno delle particelle remnant (5).

Volanesorsen: è un oligonucleotide anti-senso che si lega a ApoC-III, elemento critico nella regolazione della clearance di trigliceridi. Negli studi di fase III ha ridotto i livelli di trigliceridi del 70% e di ApoC-III dell'80-90% (6). EMA ne ha autorizzato la commercializzazione come terapia adiuvante per gli adulti con chilomicronemia familiare ad alto rischio di pancreatite in cui è stata inadeguata la risposta a dieta e terapie standard per abbassare i livelli di trigliceridi. Sono allo studio anche nuovi agenti per **aumentare HDL-C**, anche se non esiste ancora una piena comprensione della relazione fra l'aumento di HDL-C e la possibile funzione anti-aterogena.

Riduzione Lp(a): un oligonucleotide anti-senso ha ottenuto una riduzione > 90% (7), ma non è ancora chiaro se questo si traduca in una diminuzione del rischio.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.
2. Ray KK, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017, 376: 1430-40.
3. Ray KK, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019, 380: 1022-32.
4. Gaudet D, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017, 377: 296-7.
5. Graham MJ, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017, 377: 222-32.
6. Gaudet D, et al. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis* 2017, 263: e10.
7. Viney NJ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016, 388: 2239-53.

3Q3.3. Follow-up e monitoraggio

- **R75.** Rivalutare lo stato lipidico 6 settimane dopo l'inizio della terapia e poi a intervalli di 6 settimane fino al raggiungimento dell'obiettivo di trattamento (**Grado D; MLE 4**).
- **R76.** I pazienti in terapia stabilizzata devono essere rivalutati ogni 6-12 mesi. (**Grado D; MLE 4**).
- **R77.** Nei pazienti in terapia stabilizzata, la cadenza individuale dei controlli dipende dall'aderenza alla terapia e dalla stabilità del profilo lipidico: sono probabilmente utili controlli più ravvicinati se ci sono dubbi sull'aderenza o il profilo lipidico non è stabile (**Grado C; MLE 4; aumentata di grado per i potenziali benefici**).
- **R78.** Si raccomanda una valutazione più frequente del profilo lipidico in alcune situazioni: peggioramento del controllo del diabete, utilizzo di un nuovo farmaco che potrebbe modificare i livelli lipemici, progressione di malattia aterosclerotica, importante incremento ponderale, inaspettate variazioni negative di qualunque parametro lipidico, sviluppo di un nuovo fattore di rischio per ASCVD, oppure nuova evidenza convincente da studi clinici o LG che suggerisca obiettivi lipidici più rigorosi (**Grado C; MLE 4; aumentata di grado per i potenziali benefici**).
- **R79.** Misurare le transaminasi prima di iniziare e 3 mesi dopo l'inizio di niacina o acido fibrato, perché la maggior parte delle alterazioni epatiche compare entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Controllare poi periodicamente le transaminasi (ogni 6-12 mesi) (**Grado C; MLE 4; aumentata di grado per i potenziali benefici**).
- **R80.** Se il paziente in terapia con statina riferisce mialgie clinicamente rilevanti o astenia muscolare, sospendere la statina, almeno transitoriamente, e misurare i livelli di creatin-chinasi (**Grado C; MLE 4; aumentata di grado per i potenziali benefici**).

Q 3.3. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 75-78. Sugeriamo il controllo dell'assetto lipidico a 8 ± 4 settimane dall'avvio della terapia e poi ogni 8 ± 4 settimane dopo ogni variazione della terapia fino al raggiungimento dell'obiettivo (1). Per i pazienti a target, consigliamo il controllo annuale (in assenza di problemi che indichino un controllo più ravvicinato).

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111-8.

R 79. Sugeriamo di considerare il controllo degli enzimi epatici per tutte le terapie ipolipemizzanti:

- prima dell'inizio del trattamento;
- dopo 8-12 settimane dall'inizio del trattamento o dopo ogni cambiamento di dose.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.

R 80. Sugeriamo (1) il dosaggio del CPK:

- prima del trattamento, evitando di iniziarlo se > 4 volte il limite superiore di riferimento;
- se il paziente manifesta mialgie.

Non è indicato invece il controllo routinario del CPK durante il trattamento.

Nel documento di consenso inter-societario italiano (2) viene dedicato un capitolo all'intolleranza alle statine, proponendo un approccio semplificato sulla base della natura dell'eventuale sintomatologia muscolare, sulla presenza di aumento di CPK e/o transaminasi e sull'associazione temporale con l'uso della statina, la sua interruzione e la ripresa della terapia. Inoltre, il documento propone flow-chart specifiche per il paziente con intolleranza muscolare e con intolleranza epatica alle statine.

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020, 41: 111-8.
2. Gulizia MM, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. G Ital Cardiol 2016, Suppl 1.

3Q4. RAPPORTO COSTO-EFFICACIA DEL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA E DELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA ATROSCLEROTICA CARDIO-VASCOLARE

- **R81.** Tra le opzioni disponibili, gli interventi non farmacologici, come la dieta (**Grado A; MLE 1**) e la sospensione del fumo, hanno il miglior rapporto costo-efficacia per la prevenzione di ASCVD (**Grado A; MLE 2, aumentata di grado per i potenziali benefici**).
- **R82.** Nei soggetti a rischio moderato-alto, l'intervento farmacologico rappresenta l'opzione raccomandata dopo il fallimento di quelli non farmacologici per l'intervento primario e secondario, con un rapporto costo-efficacia favorevole (**Grado B; MLE 2**).

- **R83.** Nei soggetti peraltro sani a rischio inferiore, il rapporto costo-efficacia di un intervento farmacologico primario varia in base all'età e al sesso (il rapporto è minore nelle donne a basso rischio) (**Grado C; MLE 3**).
- **R84.** È stato dimostrato il rapporto costo-efficacia favorevole delle statine in prevenzione primaria e secondaria degli eventi ASCVD nei soggetti a rischio moderato-alto o in quelli a basso rischio con livelli di LDL-C molto alto (≥ 190 mg/dL) (**Grado B; MLE 2**).
- **R85.** È stato dimostrato il rapporto costo-efficacia favorevole dei fibrati, sia in monoterapia che in combinazione, per abbassare i TG e aumentare l'HDL-C (**Grado D; MLE 4**), ma non nella riduzione degli eventi CV, eccezion fatta per i soggetti con TG > 200 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL (**Grado D; MLE 4**).
- **R86.** Non è stato valutato negli USA il rapporto costo-efficacia di ezetimibe, co-somministrato con le statine nei soggetti che non raggiungono gli obiettivi di LDL-C. Secondo studi canadesi e britannici, l'ezetimibe può rappresentare una strategia con rapporto costo-efficacia favorevole per raggiungere gli obiettivi di LDL-C, in particolare con il prezzo inferiore delle preparazioni generiche (**Grado A; MLE 1**).
- **R87.** I sequestranti biliari in genere non rappresentano un'alternativa alle statine con rapporto costo-efficacia favorevole, nonostante la disponibilità delle preparazioni generiche, vista la loro minore efficacia nell'abbassare i livelli di LDL-C (**Grado B; MLE 2**).

Q 4. RACCOMANDAZIONI AACE-CHAPTER ITALIA

R 81-87. Dal rapporto CORE, che fornisce un'analisi tabellare circa l'utilizzo in Italia delle risorse e i costi per i pazienti con eventi CV, emerge come:

- non sia trattata neppure la metà (44%) dei pazienti che ne avrebbero l'indicazione;
- l'aderenza al trattamento con statine sia insoddisfacente;
- la spesa per le riospedalizzazioni sia tutt'altro che trascurabile;
- il costo annuo a carico del SSN per un paziente CV sia elevato, soprattutto per la spesa per ricoveri.

Tabella 10
Studi maggiori di diagnostica per immagini

Tabella 10															
Studi maggiori di diagnostica per immagini															
Studio	Farmaco	End-point primario	N pazienti		F/U (anni)	Valore lipidico medio basale (mg/dL)			Valore lipidico medio raggiunto (mg/dL)			% di variazione media sperimentale sull'end-point primario		% media di controllo sull'end-point primario	
			M	F		LDL-C	HDL-C	TG	LDL-C	HDL-C	TG	Complessiva	Nel sotto-gruppo peggiore	Complessiva	Nel sotto-gruppo peggiore
STATINE															
MARS	Lovastatina 80 mg (sperimentale) vs placebo (controllo)	Stenosi % del diametro misurata con QCA	247	23	2.2	157 ^a	43	159	86 ^a	46	120	1.6	-4.1 ^b	2.2	-0.9 ^b
HATS (braccio imaging)	Simvastatina + niacina (sperimentale) vs placebo (controllo) ^{c,d}	Stenosi % del diametro misurata con QCA	139	21	3.2	125	31	212	75	40	126	0.4	-5.8 ^b	3.9	0.1 ^b
REVERSAL	Atorvastatina 80 mg (sperimentale) vs pravastatina 40 mg (controllo)	Volume ateroma misurato con IVUS coronarica	362	140	1.5	150	42	197	79 con atorva 80 mg; 110 con prava 40 mg	43 con atorva 80 mg; 45 con prava 40 mg	148 con atorva 80 mg; 166 con prava 40 mg	4.1	-4.2 ^d	5.4	-1.7 ^e
ASTEROID	Rosuvastatina 40 mg senza gruppo di controllo	Volume ateroma misurato con IVUS coronarica	245	104	2	130	43	152	61	49	121	-0.98	-8.5	NA	NA
Schmermund	Atorvastatina 80 mg (sperimentale) vs atorvastatina 10 mg (controllo)	Calcificazioni coronariche misurate con EBCT	149	217	1	155 ^{f,g}	50 ^{f,g}	208 ^{f,g}	87 con atorva 80 mg; 109 con atorva 10 mg	53 con atorva 80 mg; 54 con atorva 10 mg	137 con atorva 80 mg; 151 con atorva 10 mg	27	NA	25	NA
ENHANCE	Simvastatina 80 mg + ezetimibe 10 mg (sperimentale) vs simvastatina 80 mg + placebo (controllo)	Spessore intima-media carotidea misurato con ecografia carotidea	370	350	2	319 (simva/ezetimibe); 317.8 (simva)	46.7 (simva/ezetimibe); 47.4 (simva)	157 (simva/ezetimibe); 160 (simva) ^h	141.3 (simva/ezetimibe); 192.7 (simva)	50.9 (simva/ezetimibe); 50.7 (simva)	108 (simva/ezetimibe); 120 (simva) ^h	0.0111 ⁱ	NA	0.0058 ⁱ	NA
METEO R	Rosuvastatina 40 mg (sperimentale) vs placebo (controllo)	Spessore intima-media carotidea misurato con ecografia carotidea	588	396	2	155 (rosu); 154 (plac)	50 (rosu); 49 (plac)	126 (rosu); 134 (plac)	78	53	98	-0.0014 ⁱ	NA	0.0131 ⁱ	NA

Tabella 10 (continua)

NIACINA e/o COLESTIPOLO															
ARBITER-3	Niacina a rilascio prolungato aggiunta a statina	Variazione media di intima-media carotidea misurata con ecografia carotidea dopo niacina (fino a 24 mesi)	120	10	1 o 2	90.5	39.2	180.4	79.2 (1 anno di niacina); 78.4 (2 anni di niacina)	48.5 (1 anno di niacina); 48.6 (2 anni di niacina)	120.5 (sia 1 che 2 anni di niacina)	-0.027 (12 mesi); -0.041 (24 mesi)	NA	NA	NA
CLAS	Niacina + colestipolo	Variazione del punteggio coronarico globale in base alle angiografie combinate coronarica, femorale e carotidea	162	0	2	171.0	44.6	151.0	97.0	60.8	110	0.3 ^j	NA	0.8 ^j	NA
FATS	Colestipolo 30 g + niacina 4 g; Colestipolo 30 g + lovastatina 40 mg	Variazione percentuale della gravità di malattia (lesione stenotante della coronaria prossimale), misurata all'arteriografia	146	0	2.5	189.9 (niacina + colestipolo); 196.1 (lova + colestipolo)	39.0 (niacina + colestipolo); 35.1 (lova + colestipolo)	193.8 (niacina + colestipolo); 200.9 (lova + colestipolo)	128.9 (niacina + cole-stipolo); 106.9 (lova + colestipolo)	54.8 (niacina + cole-stipolo); 40.9 (lova + colestipolo)	137.2 (niacina + colestipolo); 183.2 (lova + colestipolo)	-1.1% (niacina + colestipolo); -0.3% (lova + colestipolo)	-6.4% (niacina + colestipolo); -2.6% (lova + colestipolo)	2.0%	1.1%
INIBITORI PCSK9															
GLAGOV	Evolocumab, 420 mg (sperimentale) vs. placebo (controllo)	Variazione nel volume % dell'ateroma, misurato con ecografia intra-vascolare	699	269	6.5	92.6 (evo); 92.4 (plac)	46.7 (evo); 45.4 (plac)	117 (evo); 124.5 (plac)	36.6 (evo)	51.0 (evo)	105.1 (evo)	-0.95	NA	+0.05	NA
Abbreviazioni: ARBITER = Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol; ASTEROID = A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden; CLAS = Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study; EBCT = electron-beam computed tomography; ENHANCE = Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression; F = femmine; F/U = follow-up; FATS = Familial Atherosclerosis Treatment Study; GLAGOV = Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody; HATS = HDL-Atherosclerosis Treatment Study; IVUS = ecografia intra-vascolare; M = maschi; MARS = Monitored Atherosclerosis Regression Study; METEOR = Measuring Effects on Intima Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin; QCA = angiografia coronarica quantitativa; REVERSAL = Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering; TC = colesterolo totale; TG = trigliceridi ^a Livelli di LDL-C misurati con ultra-centrifugazione. ^b Lesioni con stenosi ≥ 50% al basale. ^c Lo studio HATS ha randomizzato i pazienti a vitamine anti-ossidanti vs simvastatina + niacina + vitamine anti-ossidanti. I risultati forniti non comprendono il gruppo anti-ossidanti; però, i risultati nel gruppo sole vitamine e nel gruppo farmaco + vitamina non erano significativamente diversi dal placebo e dai gruppi con farmaci, rispettivamente. ^d I dosaggi variavano. Le medie erano 13 mg/die di simvastatina e 2.4 g/die di niacina. ^e Variazioni nominali (fine trattamento meno basale). ^f Calcolati sulla base dei numeri riportati. ^g Allo screening. Dopo un periodo iniziale di 4 settimane con atorvastatina 10 mg/die in tutti i pazienti, i livelli di LDL-C erano 107 mg/dL, HDL-C 52 mg/dL e TG 149 mg/dL. ^h Mediana. ⁱ Risultati riportati come variazione in millimetri non in percentuale. ^j Categoria di variazione globale: -3 - 0 = cambiamento assente; 1 = lieve peggioramento; 2-3 = peggioramento moderato.															

Tabella 11

Studio	Trattamento	N pazienti		F/U (anni)	Valori basali ^a (mg/dL)			% di riduzione					% di aumento
		M	F		LDL-C	TG	HDL-C	LDL-C	TG	PTCA	MI	Morte coronarica	HDL-C
Statine													
WOSCOPS	Pravastatina 40 mg vs placebo	6595	0	4.9	192	164	44	26	12	37 ^b	31	28	5
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatina 20-40 mg vs placebo	5608	997	5.2	150	158 ^c	38	25 ^d	15 ^d	33 ^c	40	^f	6.0 ^d
ALLHAT-LLT	Pravastatina 40 mg vs placebo	5304	5051	4.8	146	152	48	28	4 ^g	NA	9 ^{hi}	ⁱ	3.3
ASCOT-LLA	Atorvastatina 10 mg vs placebo	8363	1942	3.3	132	149	50	29	14	NA	36 ⁱ	36 ⁱ	0.0
CARDS	Atorvastatina 10 mg vs placebo	1929	909	4.0	117	147 ^c	54	40	19	31 ^c	33 ^j	33 ^j	1.0
JUPITER	Rosuvastatina 20 mg vs placebo	11001	6801	1.9 ^{c,k}	108	118	49	NA ^k	NA ^k	NA ^k	54 ^k	47 ^{k,l}	NA ^k
Fibrati													
WHO	Clofibrato	3806	0	5.3	188	NA	NA	9 (TC)	NA	NA	19	19	NA
HHS	Gemfibrozil	4081	0	5.0	201	182	47	11	35	NA	34	37	8.5
FIELD	Fenofibrato	6138	3657	5.0	119	154	43	6	22	21 ^c	24	+19	1.2
Sequestranti biliari													
LRC-CPPT	Colestiramina ^m	3806	NA	7.4	205	155	44	15 ^g	+17 ^g	NA	19	24	5.4 ^g

Abbreviazioni: AFCAPS/TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT-LLT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid Lowering Trial; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; F/U = follow-up; FIELD = Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; HHS = Helsinki Heart Study; JUPITER = Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; LRC-CPPT = Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial; MI = infarto miocardico; NA = non applicabile; PTCA = angioplastica coronarica percutanea transluminale; TC = colesterolo totale; TG = trigliceridi; WHO = World Health Organization; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.

^a Valori medi in mg/dL.

^b Angioplastica coronarica percutanea trans-luminale o by-pass coronarico.

^c Mediana.^d A 1 anno.^e Tutte le rivascularizzazioni.

^fTroppo pochi eventi per eseguire un'analisi di sopravvivenza.

^g Calcolati sulla base dei numeri riportati.

^h A 6 anni.

ⁱ L'end-point è una combinazione di MI non fatale più coronaropatia fatale.

^j Eventi coronarici acuti esclusa angina instabile.

^k Lo studio JUPITER è stato interrotto nel marzo 2008 per la chiara evidenza di riduzione di morbidità e mortalità cardio-vascolari nei pazienti del braccio rosuvastatina rispetto al placebo. Il follow-up massimo è stato di 5 anni.

¹ Infarto miocardico, ictus, o morte cardio-vascolare confermata.

^m Il sequestrante biliare colestipolo ha meccanismo d'azione ed effetti simili a colestiramina.

ⁿ Combinando diversi dosaggi di ezetimibe/simvastatina. Ai dosaggi più alti le riduzioni di LDL-C e TG sono state rispettivamente del 60.2% e 30.7%, l'aumento di HDL-C del 9.8%.

Tabella 12 Sinossi dei maggiori studi controllati randomizzati per la prevenzione secondaria della malattia cardio-vascolare aterosclerotica													
Studio	Trattamento	N pazienti		F/U (anni)	Valori basali ^a (mg/dL)			% di riduzione					% di aumento
		M	F		LDL-C	TG	HDL-C	LDL-C	TG	PTCA	MI	Morte coronarica	HDL-C
Statine													
4S	Simvastatina 20-40 mg	3617	827	5.4	188	131	46	35	10	37	37	42	8
CARE	Pravastatina 40 mg	3583	576	5.0	135	91	39	28	14	27	27	24	5
LIPID	Pravastatina 40 mg	7498	1516	6.1	146 ^b	145 ^b	36 ^b	25	11	19	29	24	5
AVERT	Atorvastatina 80 mg	288	53	1.5	152	172	40 ^c	46	11	^d	^d	^d	8
HPS	Simvastatina 40 mg	15454	5082	5	132	184	41	32 ^e	NA	22 ^{e,f}	37	17 ^e	NA
GREACE	Atorvastatina 10-80 mg	624	176	3	180	184	39	46	31	51 ^g	59	47	7
A to Z	Simvastatina 40/80 mg vs placebo/simvastatina 20 mg	3396	1100	2	112	149	39	41 ^e	22 ^e	7 ^f	4	20	12 ^e
IDEAL	Atorvastatina 80 mg vs simvastatina 20 mg	7187	1701	4.8	121	149	46	23 ^h	26 ^h	23 ^f	17	1	1.3 (simva > atorva)
TNT	Atorvastatina 80 mg vs atorvastatina 10 mg	8099	1902	4.9 ^b	98	151	47	18 ^{c,e}	8 ^{c,e}	4	22	20	0
Fibrati													
BECAIT	Bezafibrato	92 ⁱ	NA	5.0	180 ^{b,j}	214 ^{b,j}	34 ^{b,j}	1.9	31.4	k	k	k	9.2
BIP	Bezafibrato	2825	265	6.2	148	145	35	6.5	20.6	0	12.8 ^l	0 ^l	17.9
VA-HIT	Gemfibrozil	2531	NA	5.1	112	160	32	0	31	21 ^m	23	22	6
Niacina													
CDP	Niacina	8341	0	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11 ⁿ	NA
Trattamenti combinati													
HATS	Simvastatina + niacina	139	121	3.2	125	213	31	42	36	90 ^o	90 ^o	90 ^o	26
ARBITER2	Niacina + statina background	152	15	1	89 ^e	163 ^e	40 ^e	2.3 ^e	13 ^e	p	p	p	21 ^e
IMPROVE-IT	Simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg vs simvastatina 40 mg + placebo	13729	4415	6	93.8	137.6	42.2	24	^q	1.4	1.7	1.8	^s
HPS2 THRIVE	Niacina a rilascio prolungato 2 g + laropiprant 40 mg	21229	4444	3.6	63	126.7	43.9	13.8	Delta media – 33 mg/dL	10 ^t	0.3 ^u	+0.1 ^u	14.3
AIM-HIGH	Simvastatina + niacina 1500- 2000 mg vs simvastatina + placebo ^v	2910	504	3	74.2	167.5	34.5	13.6 ^b	30.8 ^b	0.2 ^w	+0.7	0.3	25 ^b

Tabella 12 (*continua*)

Abbreviazioni: AIM-HIGH = Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides; ARBITER2 = Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2; AVERT = Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Study; BECAIT = Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial; BIP = Bezafibrate Infarction Prevention Study; CDP = Coronary Drug Project; CARE = Cholesterol and Recurrent Events Trial; F/U = follow-up; GREACE = GREek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation; HATS = HDL-Atherosclerosis Treatment Study; HPS = Heart Protection Study; HPS2 THRIVE = Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events; IMPROVE-IT = IMProved Reduction of Outcomes, Vytorin Efficacy International Trial; LIPID = Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease; MI = infarto miocardico; NA = non applicabile; PTCA = angioplastica coronarica percutanea trans-luminale; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; TC = colesterolo totale; TG = trigliceridi; TNT = Treating to New Targets; VA-HIT = Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial.

^a Valori medi (se non altrimenti specificato).

^b Mediana.

^c Stimata.

^d Eventi ischemici ridotti del 36% vs pazienti di confronto, sottoposti ad angioplastica (differenza non statisticamente significativa).

^e Calcolati sulla base dei numeri riportati.

^f Tutte le rivascolarizzazioni.

^g PTCA/by-pass coronarico.

^h A 1 anno.

ⁱ Numero totale di pazienti, maschi e femmine.

^j Solo basale nel gruppo bezafibrato.

^k Tasso di eventi coronarici (re-infarto, by-pass, PCTA) del 6.4% nel gruppo bezafibrato in confronto al 24.4% nel gruppo placebo.

^l Un'analisi post-hoc ha rilevato che tra i pazienti con i maggiori valori vasali di TG (≥ 200 mg/dL), l'end-point primario (MI non fatale e morte improvvisa) è stato ridotto del 39.5%.

^m Endo-arteriectomia carotidea ridotta del 65%.

ⁿ Riduzione della mortalità complessiva, misurata dopo interruzione del farmaco.

^o Riduzione rispetto al placebo di un end-point composito (morte cardio-vascolare, MI non fatale, o rivascolarizzazione).

^p Eventi cardio-vascolari clinici verificatisi nel 3.8% dei pazienti del gruppo statina + niacina rispetto al 9.6% di quelli statina + placebo.

^q -14.04 differenza nei minimi quadrati a 1 anno per simvastatina + ezetimibe vs sola simvastatina, $P < 0.001$.

^r Qualunque rivascolarizzazione ≥ 30 giorni dopo la randomizzazione.

^s 0.67 differenza nei minimi quadrati a 1 anno per simvastatina + ezetimibe vs sola simvastatina, $P < 0.001$.

^t Rivascolarizzazione arteriosa (rapporto dei tassi 0.90; intervallo di confidenza al 95% 0.82-0.99, $P = 0.03$).

^u Differenza assoluta tra i tassi di eventi.

^v Il placebo comprendeva 50 mg di niacina per mascherare il trattamento ai pazienti e al personale dello studio.

^w Rivascolarizzazione coronarica o cerebrale guidata dai sintomi.

Tabella 13
Studi per la prevenzione primaria e secondaria con statine della malattia cardio-vascolare aterosclerotica

Studio	Agente	Criteri di inclusione (mg/dL)			Valori medi basali (mg/dL)	Valori medi raggiunti (mg/dL)	Riduzione relativa del rischio	Tasso % di eventi sperimentali ^{a,g}	Tasso % di controllo degli eventi	Riduzione assoluta del rischio	NNT
		TG	HDL-C	LDL-C	LDL-C	LDL-C					
Prevenzione primaria											
WOSCOPS (0% donne)	Pravastatina 40 mg vs placebo	---	---	155-232	192	159	30%	5.5% a 5.0 anni	7.9%	2.4%	42
AFCAPS (15% donne)	Lovastatina 20-40 mg vs placebo	≤ 400	< 45 M < 47 F	130-190	150	115	40%	4.0% a 5.2 anni	6.8%	1.2%	83
ASCOT-LLA (19% donne)	Atorvastatina 10 mg vs placebo	< 400	---	TC < 250	134	90	37%	1.9% a 3.3 anni	3.0%	1.1%	91
CARDS (32% donne)	Atorvastatina 10 mg vs placebo	< 600	---	≤ 160	118	82	35%	3.0% a 4.0 anni	4.6%	1.6%	63
JUPITER ^b (38% donne)	Rosuvastatina 20 mg vs placebo	< 500	---	< 130 ^c	108 ^d	55 ^d	44%	1.6% a 1.9 anni _{b,c}	2.8% a 1.9 anni _{b,c}	---	95 ^f
Prevenzione secondaria											
4S (19% donne)	Simvastatina 20-40 mg vs placebo	≤ 225	---	TC = 215-315	190	124	35%	8.2% a 5.4 anni	11.5%	9.2%	11
CARE (14% donne)	Pravastatina 40 mg vs placebo	< 350	---	115-74	139	98	23%	10.2% a 5.0 anni	13.2%	3.0%	33
LIPID (17% donne)	Pravastatina 40 mg vs placebo	< 445	---	TC = 155-271	150	112	23%	12.3% a 6.1 anni	15.9%	3.6%	28
HPS (25% donne)	Simvastatina 40 mg vs placebo	---	---	TC ≥ 135	129	90	26%	8.7% a 5.0 anni	11.8%	3.1%	32
TNT (19% donne)	Atorvastatina 80 mg vs 10 mg	≤ 600	---	< 130	98	77 con 80 mg; 101 con 10 mg	21% a favore di 80 mg	6.9% a 4.9 anni	8.7%	1.8%	56
PROVE IT – TIMI (22% donne)	Atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40 mg	---	---	TC ≤ 240 o TC ≤ 200 in terapia	106 (mediana)	62 con atorva 80 mg; 95 con prava 40 mg	17% a favore di atorva	8.3% a 2 anni	10.0% a 2 anni	1.7%	59
A to Z (25% donne)	Simvastatina 40/80 mg vs placebo/ simvastatina 20 mg	---	---	TC ≤ 250 ^g	112	66 con simva 40/80 mg; 81 con placebo/ simva 20 mg	11% a favore di simva 40/80 mg	14.4% a 2 anni	16.7% a 2 anni	---	77 ^h
IDEAL (19% donne)	Atorvastatina 40-80 mg vs simvastatina 20-40 mg	≤ 600	---	---	121.5	80 con atorva 40-80 mg; 100 con simva 20-40 mg	12% a favore di atorva	9.9% a 4.8 anni	11.2% a 4.8 anni	1.2%	77
AIM-HIGH (15% donne)	Simvastatina + niacina 1500-2000 mg vs simvastatina + placebo ⁱ	150-400 mg/dL	M: < 40 mg/dL; F: < 50 mg/dL	< 180 mg/dL	74	65	−1% ^j	16.4	16.2	−0.2 ^j	−5 ^j

Tabella 13 (continua)

IMPROVE-IT (24% donne)	Simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg vs simvastatina 40 mg + placebo	≤ 350	---	≥ 50 e ≤ 125 o ≥ 50 e ≤ 100 in terapia	93.8	53.2	5.8% ^d	32.7	34.7	2.0%	50 ⁱ
HPS2-THRIVE (17.3% donne)	In combinazione con simvastatina o simvastatina + ezetimibe, niacina a rilascio prolungato 2 g + laropirant 40 mg vs placebo	Nessuno ^k	Nessuno ^k	Nessuno ^k	63	Variazione media -10 mg/dL	3.7% ^d	13.2	13.7	0.5% ^d	200 ⁱ

Abbreviazioni: AIM-HIGH = Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides; AFCAPS = Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events Trial; HPS = Heart Protection Study; HPS2 THRIVE = Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events; IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid lowering; IMPROVE-IT = IMProved Reduction of Outcomes, Vytorin Efficacy International Trial; JUPITER = Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; LIPID = Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease; NNT = numero di pazienti da trattare per prevenire 1 evento durante lo studio; PROVE IT – TIMI = Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction; 4S =Scandinavian Simvastatin Survival Study; TC = colesterolo totale; TG = trigliceridi; TNT = Treating to New Targets; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.

^a Eventi: infarto miocardico acuto e morte coronarica, percentuale con eventi alla fine dello studio.

^b Lo studio JUPITER è stato interrotto nel marzo 2008. Il follow-up mediano è stato di 1.9 anni, il massimo di 5 anni.

^c I criteri di inclusione comprendevano CPR ad alta sensibilità ≥ 2.0 mg/L.

^d Mediana.

^e Calcolato in base a 142 e 251 eventi nei gruppi rosuvastatina e placebo, rispettivamente.

^f NNT per 2 anni. NNT per 4 anni è 31; i rischi a 4 anni proiettati sul periodo medio di trattamento di 5 anni portano a NNT di 25.

^g Ulteriori criteri di inclusione erano sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento di ST, o infarto miocardico con sopraslivellamento di ST.

^h Solo morte CV.

ⁱ Il placebo comprendeva 50 mg di niacina per mascherare il trattamento ai pazienti e al personale dello studio.

^j Calcolati sulla base dei numeri riportati.

^k Al medico del paziente veniva dato il risultato del dosaggio di colesterolo totale misurato durante la fase di inserimento nello studio. La partecipazione del paziente alla randomizzazione veniva quindi decisa dal suo medico.

Tabella 14 Terapie ipolipemizzanti, dose di partenza abituale e possibili dosaggi		
Farmaco	Dose quotidiana di partenza raccomandata abitualmente	Possibili dosaggi
Statine		
Lovastatina	20 mg	10-80 mg
Pravastatina	40 mg	10-80 mg
Simvastatina	20-40 mg	5-80 mg ^a
Fluvastatina	40 mg	20-80 mg
Atorvastatina	10-20 mg	10-80 mg
Rosuvastatina	10 mg	5-40 mg
Pitavastatina	2 mg	2-4 mg
Inibitori dell'assorbimento del colesterolo		
Ezetimibe	10 mg	10 mg
Inibitori di PCSK9		
Alirocumab	75 mg ogni 2 settimane	75-150 mg ogni 2 settimane
Evolocumab	140 mg ogni 2 settimane o 420 mg al mese	Non applicabile
Fibrati		
Fenofibrato	48-145 mg	48-145 mg
Gemfibrozil	1200 mg	1200 mg
Acido fenofibrico	45-135 mg	45-135 mg
Niacina		
A rilascio rapido	250 mg	250-3000 mg
A rilascio prolungato	500 mg	500-2000 mg
Sequestranti biliari		
Colestiramina	8-16 g	4-24 g
Colestipolo	2 g	2-16 g
Colesevelam	3.8 g	3.8-4.5 g
Terapie combinate (pre-confezionate)		
Ezetimibe/simvastatina	10/20 mg	10/10-10/80 mg
Niacina a rilascio prolungato /simvastatina	500/20 mg	500/20-1000/20 mg
Inibitori di MTP		
Lomitapide	5 mg, da titolare	5-60 mg
Oligonucleotide antisense dell'apolipoproteina B		
Mipomersen	200 mg/settimana	200 mg/settimana
Acidi grassi omega-3		
Etil-esteri dell'acido omega-3 (Lovaza)	4 g/die	4 g/die
Etil-icosapent (Vascepa®)	4 g/die	4 g/die
Abbreviazioni: MTP = proteina di trasferimento microsomiale; PCSK9 = proprotein-convertasi subtilisin/kexin tipo 9 ^a Simvastatina 80 mg non approvata, a meno che il soggetto non sia stato in terapia per più di un anno senza miopatia.		

Tabella 15
Confronto degli effetti delle statine sui lipidi dopo 6 settimane di trattamento
negli uomini e nelle donne con LDL-C ≥ 160 mg/dL e ≤ 250 mg/dL^{a,b} (N = 2431)

Statina	Possibili dosaggi (mg/die)	TC	LDL-C	HDL-C	TG
Lovastatina	20-80	↓ 21 a ↓ 36	↓ 29 a ↓ 48	↑ 4.6 a ↑ 8.0	↓ 12 a ↓ 13
Pravastatina	10-40	↓ 15 a ↓ 22	↓ 20 a ↓ 30	↑ 3.2 a ↑ 5.6	↑ 8 a ↓ 13
Simvastatina	10-80 ^d	↓ 20 a ↓ 33	↓ 28 a ↓ 46	↑ 5.2 a ↑ 6.8	↓ 12 a ↓ 18
Fluvastatina	20-40	↓ 13 a ↓ 19	↓ 17 a ↓ 23	↑ 0.9 a ↓ 3.0	↓ 5 a ↓ 13
Atorvastatina	10-80	↓ 27 a ↓ 39	↓ 37 a ↓ 51	↑ 2.1 a ↑ 5.7 ^c	↓ 20 a ↓ 28
Rosuvastatina	10-40	↓ 33 a ↓ 40	↓ 45 a ↓ 55	↑ 7.7 a ↑ 9.6	↓ 20 a ↓ 26

Abbreviazioni: TC = colesterolo totale; TG = trigliceridi

^aGli effetti ipolipemizzanti delle varie statine in questi studi sono rappresentativi di quelli visti in altri studi controllati, con una eccezione. Negli studi CARE (Cholesterol and Recurrent Events), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) e LIPID (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease), la pravastatina ha avuto un effetto lievemente maggiore di riduzione dei TG.

^bI numeri per lovastatina e fluvastatina derivano dallo studio di 8 settimane CURVES (Comparative Dose Efficacy of Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin), un confronto degli effetti sui lipidi di lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina e pravastatina in uomini e donne con livelli di LDL-C da 192 a 244 mg/dL (N = 534).

^cL'aumento di HDL-C è stato con il minor dosaggio di atorvastatina, con diminuzione del beneficio all'aumento del dosaggio.

^dDa non usare al dosaggio di 80 mg, a meno che il soggetto non sia stato in terapia per più di un anno.

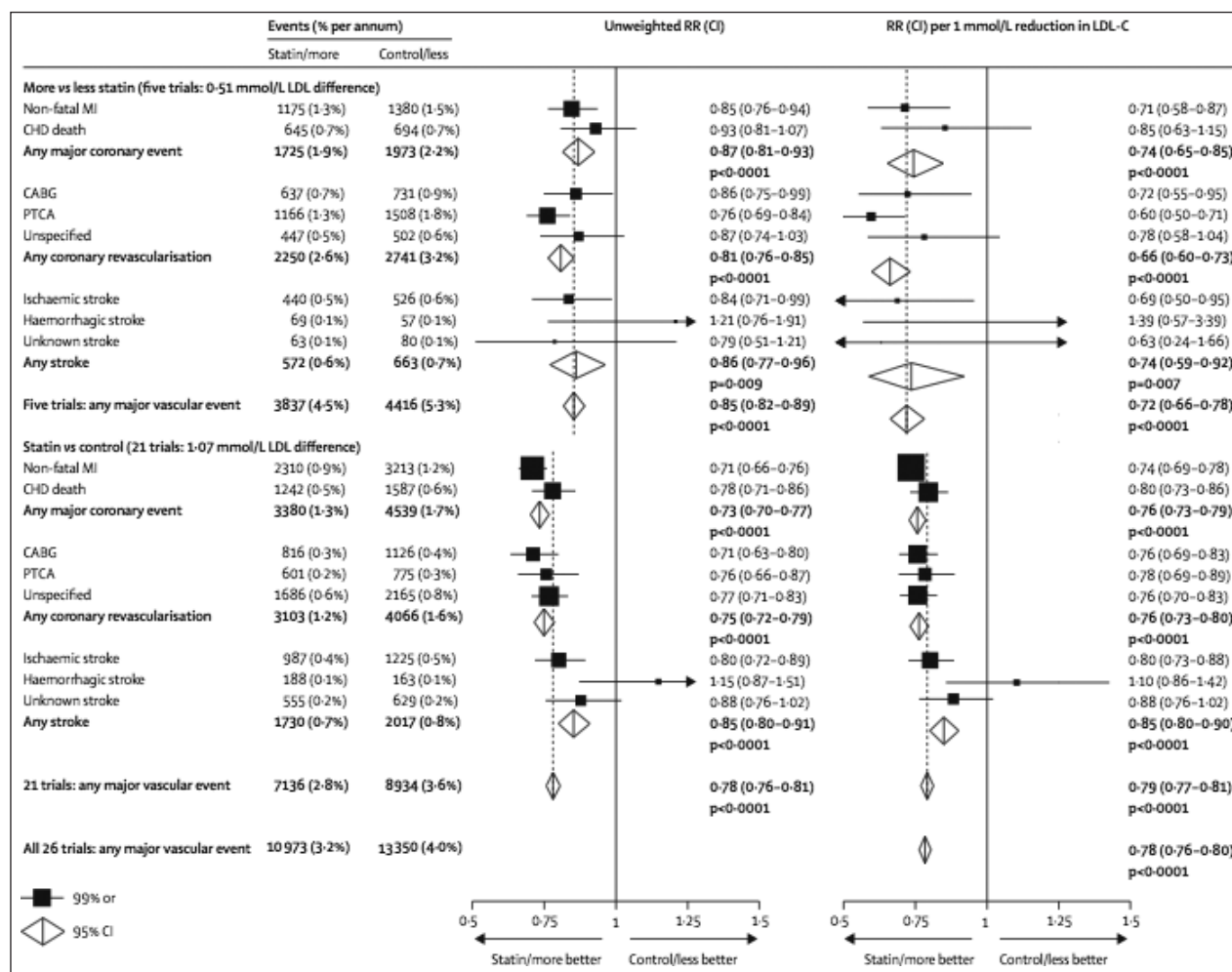


Fig. 1. Meta-analisi degli effetti proporzionali sugli eventi vascolari maggiori per mM/L di riduzione di LDL-C in 169 138 partecipanti di 26 studi randomizzati sulle statine con una mediana di 5 anni (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, 2010). A sinistra, sono tracciati i RR non ponderati per ogni confronto del tasso di primo evento fra i gruppi di trattamento randomizzati. A destra, i RR sono pesati per una differenza di 1.0 mmol/L di LDL-C a 1 anno. I RR sono descritti da righe orizzontali che mostrano gli IC99% o con diamanti vuoti che mostrano gli IC95%.

CABG = by-pass coronarico; CHD = coronaropatia; IC = intervallo di confidenza; MI = infarto miocardico; PTCA = angioplastica coronarica percutanea trans-luminale; RR = rischio relativo.

Ristampato da *The Lancet*, Vol 376, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, 1670-1681, Copyright (2010), con il permesso di Elsevier.

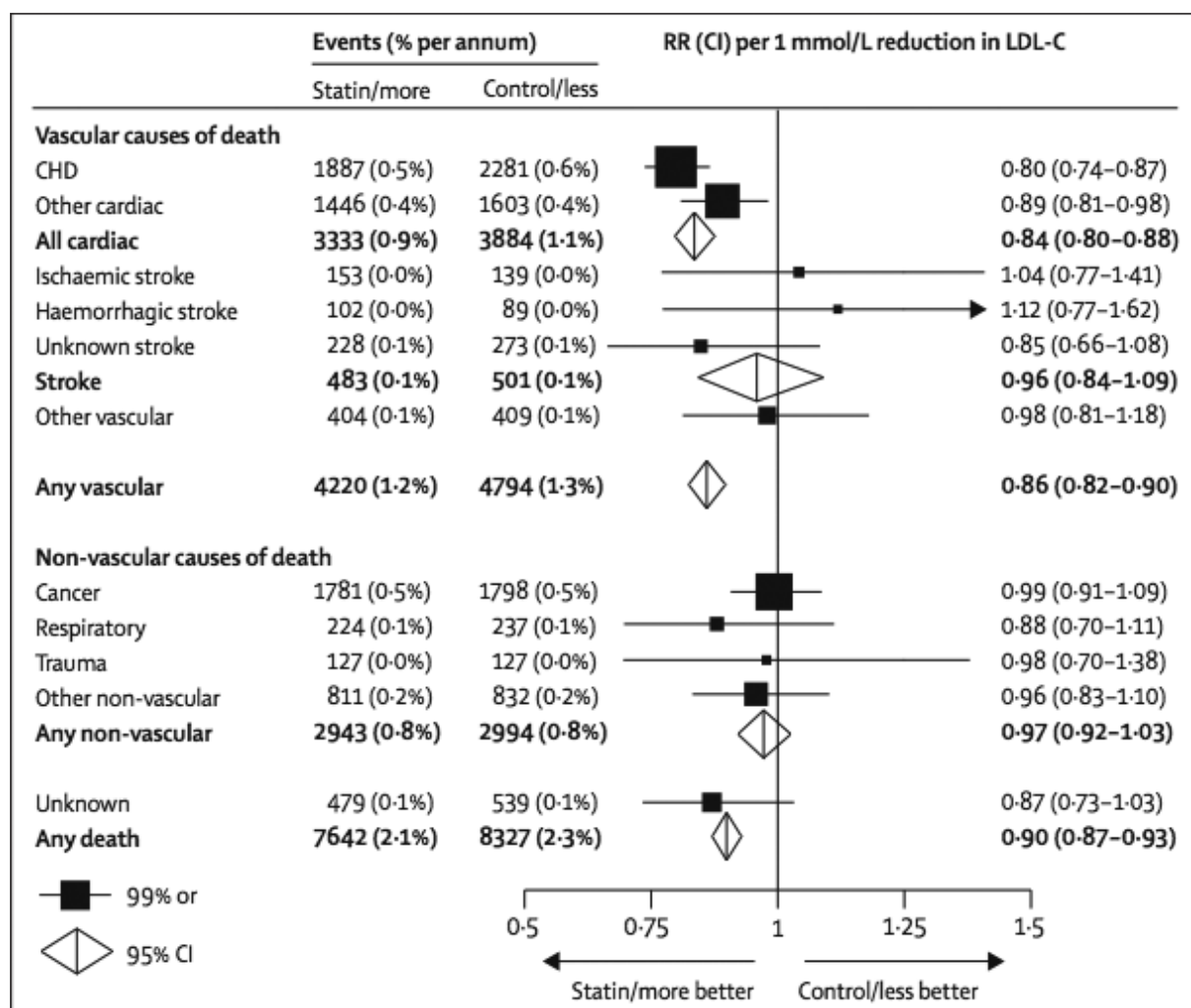


Fig. 2. Meta-analisi degli effetti proporzionali sulla mortalità causa-specifica per mM/L di riduzione di LDL-C in 169 138 pazienti di 26 studi randomizzati sulle statine con una mediana di 5 anni, per fattori prognostici basali (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, 2010). I RR sono tracciati per ogni confronto del tasso di primo evento fra i gruppi di trattamento randomizzati e sono ponderati per una differenza di 1.0 mmol/L di LDL-C a 1 anno. I RR sono descritti da righe orizzontali che mostrano gli IC99% o con diamanti vuoti che mostrano gli IC95%.

CHD = coronaropatia; IC = intervallo di confidenza; RR = rischio relativo.

Ristampato da *The Lancet*, Vol 376, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, 1670-1681, Copyright (2010), con il permesso di Elsevier.

RINGRAZIAMENTI

Caitlin Rothermel MA, MPH ha dato assistenza per la scrittura medica nella preparazione di questo documento.

AACE riconosce l'importanza di fornire ai suoi soci educazione continua, che può richiedere supporto finanziario da parte di soggetti esterni attraverso donazioni non condizionanti. Non viene utilizzato supporto finanziario esterno per lo sviluppo e/o la scrittura di documenti di consenso, atti di conferenze, libri bianchi o LG AACE. Può essere accettato supporto finanziario esterno per il sostegno logistico-amministrativo di una consensus conference e per la diffusione e distribuzione del documento scritto conclusivo. Il contenuto di questi documenti è sviluppato esclusivamente da membri AACE e come sempre è assolutamente indipendente dall'influenza di qualunque agente esterno.

CONFLITTI DI INTERESSE

Presidente

Dr. Paul S. Jellinger riferisce onorari come oratore da Eli-Lilly, AstraZeneca, Novo Nordisk, Amgen e Merck.

Componenti del gruppo di lavoro

Dr. Donald A. Smith ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Sanofi Regeneron e Amgen.

Dr. Yehuda Handelsman è consulente di Amarin, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (BI), Janssen, Eli Lilly, Eisai, Intarcia, Merck, Novo Nordisk, Sanofi e Regeneron. È oratore per Amarin, Amgen, AstraZeneca, Eli-Lilly, Janssen, Novo Nordisk, Sanofi e Regeneron. Ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Amgen, AstraZeneca, BI, Esperion, Grifols, Hamni, GSK, Lexicon, Merck, Novo Nordisk e Sanofi.

Dr. David S. H. Bell è consulente e oratore per AstraZeneca, Takeda, Janssen e Novo Nordisk.

Dr. Zachary T. Bloomgarden è consulente di AstraZeneca, Johnson & Johnson, Merck, Intarcia e Novartis. È oratore per Merck, AstraZeneca e Johnson & Johnson. È azionista di Allergan, Pfizer, Zimmer Biomet e Novartis.

Dr. Eliot Brinton è consulente di Alexion, Amarin, Aralez, Arisaph, AstraZeneca, Kowa, Merck, Regeneron, Sanofi-Aventis e PTS Diagnostics. È oratore per Alexion, Amarin, Amgen, Boehringer Ingelheim, Janssen, Kastle, Kowa, Merck, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda e Regeneron.

Dr. Michael H. Davidson è consulente di Amgen, Regeneron, Sanofi, Merck e AstraZeneca. È oratore retribuito per Amgen, Regeneron e Sanofi.

Dr. Sergio Fazio è consulente di Amgen, Sanofi, Amarin, Aegerion e Kowa.

Dr. Vivian A. Fonseca è consulente di Takeda, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Pam Labs, AstraZeneca, Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen e Intarcia. È oratore per Takeda, AstraZeneca e Sanofi. Ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Novo Nordisk, Asahi, Eli Lilly, Abbott, Endo Barrier, Bayer e Gilead.

Dr. Alan J. Garber è consulente di Novo Nordisk e Intarcia.

Dr. George Grunberger è oratore retribuito per Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Janssen e AstraZeneca. Ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da AstraZeneca, Eli Lilly, Lexicon e Medtronic.

Dr. Chris Guerin è consulente di Janssen e oratore per Novo Nordisk.

Dr. Jeffrey Mechanick è consulente di Abbott Nutrition International.

Dr. Rachel Pessah-Pollack è consulente e oratore per Boehringer Ingelheim/Eli Lilly.

Dr. Paul D. Rosenblit è consulente di AstraZeneca e oratore per AstraZeneca (Bristol Myers Squibb), Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Novo Nordisk e Takeda. Ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Ionis, Eli Lilly, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Orexigen, Pfizer e Sanofi.

Dr. Kathleen Wyne è consulente di Novo Nordisk e Abbvie. È oratore retribuito per Roche e Bayer e ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Sanofi e Eli Lilly.

Collaboratori alla traduzione e contestualizzazione italiana. Negli ultimi 2 anni:

- **Roberto Attanasio:** iscrizione a congressi da IBSA, Pfizer e Novartis
- **Giorgio Borretta:** riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- **Enrico Papini:** riferisce di non avere avuto nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale
- **Anna Nelva:** iscrizione a congressi da AstraZeneca, Eli-Lilly, Sanofi; sostegno all'organizzazione di eventi da Abbot, Eli Lilly, IBSA, Novartis, Novo Nordisk, Otsuka, Saviopharma, Shire, Viglia s.r.l.
- **Maria Chantal Ponziani:** compensi come oratore da Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi Aventis, Takeda; consulente Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis
- **Francesca Provenzano:** finanziamento per la ricerca all'Istituto di appartenenza da F. Hoffmann-La Roche Ltd, Pfizer, Regeneron, Sanofi-Aventis

- **Fulvio Sileo:** iscrizione a congressi da Abiogen, Eli Lilly, Merck-Serono, Novo Nordisk, Sandoz
- **Francesco Tassone:** iscrizione a congressi da Alfasigma, Sanofi-Aventis, Novo Nordisk; comitato consultivo di Astra-Zeneca, Mylan, Novo Nordisk

APPENDICE PRESCRIVIBILITÀ E RIMBORSABILITÀ DEI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI IN ITALIA

In Italia la terapia ipolipemizzante è normata dalla nota 13 AIFA (modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013, Determina n. 617/2014 - GU Serie Generale n.156 del 8-7-2014), con la rimborsabilità per le seguenti indicazioni.

Pazienti con rischio CV da medio a molto alto:

- statine;
- statina + ezetimibe in caso la sola statina non sia sufficiente;
- ezetimibe in monoterapia in caso di intolleranza alle statine;
- sequestranti degli acidi biliari in aggiunta a ezetimibe + statine nelle forme familiari;
- fibrati in associazione per la prevenzione CV in caso di trattamento già in atto con statine e bassi valori di HDL-C (< 40 mg/dL negli uomini e < 50 mg/dL nelle donne) e/o TG > 200 mg/dL.

Grave ipertrigliceridemia:

- fibrati;
- omega-3.

La terapia farmacologica per la prevenzione CV è rimborsabile senza limiti di età in prevenzione secondaria; in prevenzione primaria è prevista fino agli 80 anni, ma senza limiti di età in caso di malattia coronarica, vascolare, o diabete mellito (pazienti da considerare in prevenzione secondaria).

In aggiunta a quanto previsto della nota 13, gli **inibitori di PCSK9** sono rimborsabili in Italia dal 2017 con attivazione dei registri AIFA, alle seguenti condizioni:

- pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (solo evolocumab);
- in prevenzione primaria in pazienti di età ≤ 80 anni con HeHF e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o (al momento solo per evolocumab) all'ezetimibe;
- in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤ 80 anni:
 - con HeHF o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe;
 - dopo una sola rilevazione di LDL-C in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli (al momento solo per evolocumab);
 - con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe (al momento solo per evolocumab).

Sono previste a breve integrazioni riguardo alla rimborsabilità di alirocumab.