

Dislipidemie e rischio cardiovascolare

Valori normali dei lipidi

Colesterolo totale: ≤ 200 Colesterolo LDL: ≤ 130 Colesterolo HDL: ≥ 40 (uomini)

50 (donne)

Trigliceridi: ≤ 200

Dislipidemie

Dislipidemie Primarie o Familiari

Classificazione di Fredrickson

TABLE 356-3 Fredrickson Classification of Hyperlipoproteinemias

Phenotype	I	Ila	Ilb	III	IV	V
Lipoprotein, elevated	Chylomicrons	LDL	LDL and VLDL	Chylomicron and VLDL remnants	VLDL	Chylomicrons and VLDL
Triglycerides	$\uparrow\uparrow\uparrow$	N	\uparrow	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$
Cholesterol (total)	\uparrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	N/ \uparrow	$\uparrow\uparrow$
LDL-cholesterol	\downarrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	\downarrow	\downarrow	\downarrow
HDL-cholesterol	$\downarrow\downarrow\downarrow$	N/ \downarrow	\downarrow	N	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow\downarrow$
Plasma appearance	Lactescent	Clear	Clear	Turbid	Turbid	Lactescent
Xanthomas	Eruptive	Tendon, tuberous	None	Palmar, tuberoeruptive	None	Eruptive
Pancreatitis	+++	0	0	0	0	+++
Coronary atherosclerosis	0	+++	+++	+++	+/-	+/-
Peripheral atherosclerosis	0	+	+	++	+/-	+/-
Molecular defects	LPL and ApoC-II	LDL receptor, ApoB-100, PCSK9, LDLRAP, ABCG5 and ABCG8		ApoE	ApoA-V	ApoA-V and GPIIIBP1
Genetic nomenclature	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemia	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

Abbreviations: ADH, autosomal dominant hypercholesterolemia; Apo, apolipoprotein; ARH, autosomal recessive hypercholesterolemia; FCHL, familial combined hyperlipidemia; FCS, familial chylomicronemia syndrome; FDB, familial defective ApoB; FDBL, familial dysbetalipoproteinemia; FH, familial hypercholesterolemia; FHTG, familial hypertriglyceridemia; LPL, lipoprotein lipase; LDLRAP, LDL receptor associated protein; GPIIIBP1, glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein1; N, normal

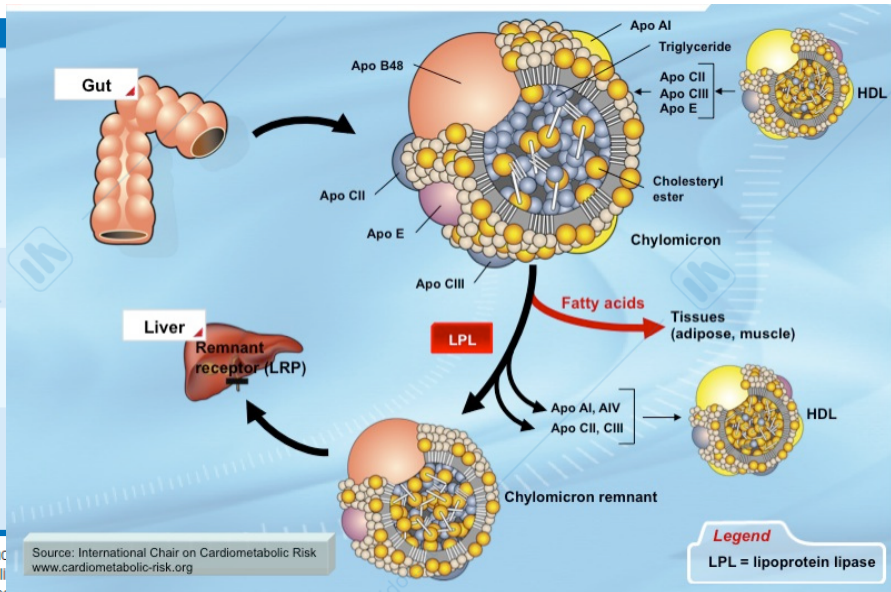
I) Chilomicronemia Familiare

I chilomicroni derivano dall'assorbimento dei grassi a livello intestinale e entrano in circolo a livello del dotto toracico; in seguito subiscono un rimaneggiamento grazie alla lipoprotein lipasi (LPL) che stacca i trigliceridi e li internalizza all'interno dei muscoli e del tessuto adiposo.

La chilomicronemia familiare deriva da un difetto della LPL o del cofattore ApoC2, che causano una persistenza dei chilomicroni in circolo; questo è visibile dalla lattescenza del siero e dalla presenza di xantomi. E' presente un'importante ipertrigliceridemia (≥ 1000), fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatite (il loro ruolo come fattore di rischio indipendente cardiovascolare è questionabile)

Inoltre è apprezzabile un aumento delle VLDL.

Phenotype	I
Lipoprotein, elevated	Chylomicrons
Triglycerides	↑↑↑
Cholesterol (total)	↑
LDL-cholesterol	↓
HDL-cholesterol	↓↓↓
Plasma appearance	Lactescent
Xanthomas	Eruptive
Pancreatitis	+++
Coronary atherosclerosis	0
Peripheral atherosclerosis	0
Molecular defects	LPL and ApoC-II
Genetic nomenclature	FCS



Abbreviations: ADH, autosomal dominant hypercholesterolemia; FCS, familial chylomicronemia syndrome; FDB, familial defective beta lipoprotein; LPL, lipoprotein lipase; LDLRAP, LDL receptor associated protein

Source: International Chair on Cardiometabolic Risk
www.cardiometabolic-risk.org

Legend
LPL = lipoprotein lipase

IIa) Ipercolesterolemia pura familiare

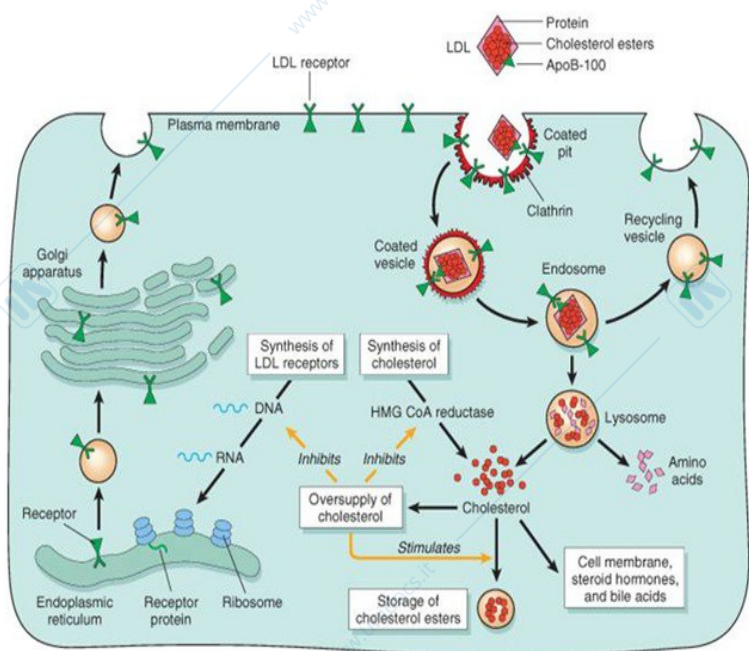
Le LDL vengono normalmente rimosse dal fegato tramite un recettore (LDLr). A causa di alterazioni geniche loss of-function del recettore LDLr o del cofattore ApoB100, o ad una mutazione gain of function del PCSK9 (determina una degradazione del LDLr), i livelli di LDL in circolo aumentano.

Queste mutazioni possono presentarsi in forma:

- Omozigote (1/1000000) in questo caso i livelli di colesterolo LDL sono ≥ 1000 , comportando un rischio di morte cardiovascolare nell'adolescente se non adeguatamente trattata.
- Eterozigote (1/500) in questo caso si presenta come un colesterolo LDL aumentato isolato in pazienti di 20-30 anni, con almeno 1 genitore affetto da dislipidemia. Questi pazienti tendono ad avere eventi cardiovascolari maggiori in età precoce.

Phenotype	IIa
Lipoprotein, elevated	LDL
Triglycerides	N
Cholesterol (total)	↑↑↑
LDL-cholesterol	↑↑↑
HDL-cholesterol	N/↓
Plasma appearance	Clear
Xanthomas	Tendon, tuberous
Pancreatitis	0
Coronary atherosclerosis	+++
Peripheral atherosclerosis	+
Molecular defects	LDL receptor, ApoB-100, PCSK9, LDLRAP, ABCG5 and ABCG8
Genetic nomenclature	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemia

Abbreviations: ADH, autosomal dominant hypercholesterolemia; Apo, apolipoproteini; FCS, familial chylomicronemia syndrome; FDB, familial defective beta lipoprotein; LDLRAP, LDL receptor associated protein; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9



Nel caso dell'eterozigote la diagnosi può essere effettuata tramite i criteri qui sotto presentati:

	Criteria	Score
Family history	First-degree relative known with premature CAD* and/or first-degree relative with LDL-C >95th centile	1
	First-degree relative with Tx and/or children <18 with LDL-C >95th centile	2
Clinical history	Patient has premature CAD*	2
	Patient has premature cerebral/peripheral vascular disease	1
Physical examination	Tx	6
	Arcus cornealis below the age of 45 years	4
LDL-C	>8.5 mmol/L (more than ~330 mg/dL)	8
	6.5–8.4 mmol/L (~250–329 mg/dL)	5
	5.0–6.4 mmol/L (~190–249 mg/dL)	3
	4.0–4.9 mmol/L (~155–189 mg/dL)	1
Definite FH		Score >8
Probable FH		Score 6–8
Possible FH		Score 3–5
No diagnosis		Score <3

Nelle immagini seguenti sono apprezzabili alcuni reperti comuni in pazienti con ipercolesterolemia familiare.



Disegno 2: arco corneo

IIb) Ipercolesterolemia familiare combinata

La forma di iperlipidemia familiare più comune, ha un forte overlap fenotipico con le dislipidemie secondarie (diabete mellito e sindrome metabolica). I difetti genetici implicati sono molteplici ed è sicuramente presente il fattore ambientale.

È possibile fare diagnosi dosando: ApoB100 ≥ 120, TG ≥ 133 e storia familiare.

Phenotype	IIb
Lipoprotein, elevated	LDL and VLDL
Triglycerides	↑
Cholesterol (total)	↑↑
LDL-cholesterol	↑↑
HDL-cholesterol	↓
Plasma appearance	Clear
Xanthomas	None
Pancreatitis	0
Coronary atherosclerosis	+++
Peripheral atherosclerosis	+
Molecular defects	
Genetic nomenclature	FCHL

Abbreviations: ADH, autosom; ARH, autosomal re FCS, familial chylomicronemia; dysbetalipoproteinemia; LPL, lipoprotein lipase; LDLR/lipoprotein receptor-related protein

III) Disbetalipoproteinemia familiare

Dovuta ad una variante di ApoE2 che interferisce con la captazione dal circolo di chilomicroni e VLDL. Il profilo iperlipidemico è misto, e sono presenti xantomi palmari e tubero-eruttivi.

Phenotype	III
Lipoprotein, elevated	Chylomicron and VLDL remnants
Triglycerides	↑↑
Cholesterol (total)	↑↑
LDL-cholesterol	↓
HDL-cholesterol	N
Plasma appearance	Turbid
Xanthomas	Palmar, tuberoeruptive
Pancreatitis	0
Coronary atherosclerosis	+++
Peripheral atherosclerosis	++
Molecular defects	ApoE
Genetic nomenclature	FDBL

Abbreviations: ADH, autosrecessive hypercholesterolemia
FCS, familial chylomicronemia; FH, familial hypercholester
LPL, lipoprotein lipase; LDLI-anchored high density lipopoc



V) Ipertrigliceridemie familiari

Dovute ad un eccesso di produzione VLDL o deficit delle VLDL e chilomicroni. C'è un importante aumento dei trigliceridi e un leggero aumento del colesterolo

Dislipidemie Secondarie

Condizioni di dislipidemia secondarie a:

- **Diabete mellito e Sindrome metabolica:** caratterizzati da ipertrigliceridemia e ipo-HDL; le LDL non sono fortemente impattate. Il DM è fattore indipendente di rischio cardiovascolare, e pertanto gli score prognostici della dislipidemia in questo caso sono inadeguati.
- **Sindrome nefrosica:** ipercolesterolemia LDL dovuta all'iperproduzione proteica di ApoB100 da parte del fegato necessaria a mantenere la pressione osmotica (ridotta a causa della proteinuria)
- **Insufficienza renale cronica:** In fase iniziale si comporta come la sindrome metabolica, mentre in fase avanzata un ridotto catabolismo delle LDL porta ad un aumento del colesterolo. I pazienti con IRC di grado III hanno un rischio indipendente alto di CVD, quelli di stadio IV e V hanno un rischio molto alto. Pertanto anche qui gli score sono inutili.
- **Ipotiroidismo:** ipercolesterolemia o mista
- **Alcool:** ipertrigliceridemia
- **Colestasi:** a causa di mancato smaltimento dei sali biliari, con riconversione degli stessi a colesterolo.

Phenotype	IV	V
Lipoprotein, elevated	VLDL	Chylomicrons and VLDL
Triglycerides	↑↑	↑↑↑
Cholesterol (total)	N/↑	↑↑
LDL-cholesterol	↓	↓
HDL-cholesterol	↓↓	↓↓↓
Plasma appearance	Turbid	Lactescent
Xanthomas	None	Eruptive
Pancreatitis	0	+++
Coronary atherosclerosis	+/-	+/-
Peripheral atherosclerosis	+/-	+/-
Molecular defects	ApoA-V	ApoA-V and GPIIIBP1
Genetic nomenclature	FHTG	FHTG

Abbreviations: ADH, autos; FCHL, familial combined hyperlipidemia; FCS, familial chylomicronemia; FHTG, familial hypertriglyceridemia; LPL, lipoprotein lipase; LDLtein binding protein1; N, normal

Diagnosi delle Iperlipidemie familiari

La diagnosi di iperlipidemia su base genetica viene eseguita tramite test genetico in rari casi, nei soli centri specializzati. Nel 99% dei casi la diagnosi di iperlipidemia familiare è effettuata su base

presuntiva, identificando un particolare quadro clinico o aiutandosi tramite i questionari diagnostici sopra citati.

Rischio Cardiovascolare

Fattori di rischio cardiovascolari

- Pregresso episodio cardiovascolare
- Diabete Mellito
- Età
- Sesso maschile
- Fumo
- Dislipidemia
- Ipertensione
- Iperomocisteinemia

Comorbidità associate

- Insufficienza renale cronica e microalbuminuria
- Diabete mellito
- Malattia infiammatoria cronica
- Dislipidemie familiari

Stima del rischio cardiovascolare

Attualmente l'AIFA stima il rischio cardiovascolare attraverso lo SCORE, una tabella di previsione del del rischio di morte per evento cardiovascolare a 10 anni.

La scelta dell'evento fatale come outcome è dovuta al rischio di *bias*, tuttavia moltiplicando il risultato x3 (uomo) e x4 (donna) si ottiene il rischio di evento cardiovascolare anche non letale a 10 anni.

I fattori presi in considerazione dallo SCORE sono: età, sesso, fumo, pressione e colesterolo

Lo SCORE divide i pazienti in 4 categorie di rischio:

- **Rischio molto alto:**

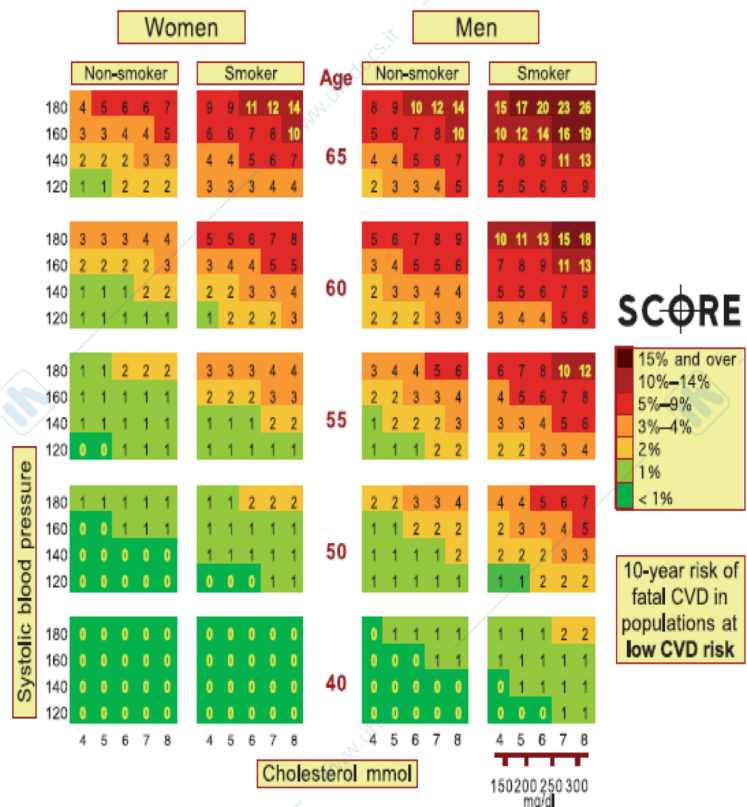
storia positiva per rischio CVD, iperlipidemia familiare, diabete mellito con 1 altro fattore di rischio, ipertensione severa, IRC stadio IV o V, dialisi, SCORE $\geq 10\%$

- **Rischio alto:**

diabete mellito, IRC stadio III, $5\% \leq \text{SCORE} \leq 10\%$

- **Rischio moderato:**

Score $\geq 4-5\%$



- **Rischio medio:**

SCORE $\geq 2-3\%$

La tabella SCORE del rischio cardiovascolare è necessaria per impostare una terapia adeguata a raggiungere un determinato target terapeutico. Difatti alcuni farmaci sono prescrivibili solo in condizioni di rischio molto alto (come ad esempio la Rosuvastatina), mentre per il rischio medio-basso non è prevista alcuna terapia farmacologica.

Rischio Relativo

Il rischio Score valuta il rischio di morte a 10 anni; risulta logico dedurre che un paziente giovane, pur avendo numerosi fattori di rischio, rientrerà in una categoria di rischio basso in cui la prescrizione di farmaci non è possibile. Questa sottostima porta inevitabilmente il paziente ad accumulare danno cardiovascolare nel tempo.

Le tabelle di rischio relativo permettono di comparare il rischio di un paziente con fattori di rischio a quello di un paziente sano DELLA STESSA ETA'.

Eventualmente queste tabelle possono aiutare a capire quando un paziente giovane, seppur off-label, è meritevole di terapia farmacologica (purtroppo a sue spese)

Systolic blood pressure (mmHg)	Non-smoker					Smoker				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

Cholesterol (mmol/L)

Terapia

© ESC 2016

Target Terapeutici

- Il colesterolo LDL è il target principale per la riduzione del rischio CV
 - La moltitudine degli studi effettuati dimostra che la riduzione del rischio CV è direttamente proporzionale alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL; non vi sono livelli di LDL troppo bassi da risultare nocivi
- Il beneficio è legato ai livelli di LDL ed è indipendente dagli strumenti terapeutici utilizzati (statine, etc...); I target terapeutici sono relativi al livello di rischio ed hanno lo scopo di facilitare l'interazione medico-paziente e l'aderenza al trattamento

Target del colesterolo in base al rischio CVD

- Rischio molto alto: LDL < 70 mg/dL e riduzione almeno 50% rispetto al basale

(ad esempio se parte da 100 oltre che sotto 70 deve essere anche sotto la metà del basale quindi sotto è un obiettivo combinato)

- Rischio alto: LDL <100 mg/dL
- Rischio moderato: LDL <115 mg/dL
- Rischio medio: LDL <130 mg/dL

Interventi igienico/dietetici

L'impatto di una dieta OTTIMIZZATA sui livelli di colesterolo è scarso, riuscendo a ridurli del solo 10%. D'altro canto la dieta insieme con l'attività fisica è in grado, potenzialmente, di azzerare il livelli di trigliceridi, aumentando inoltre le HDL.

Sono interventi igienico/dietetici:

- Cessazione del fumo
- Dieta povera in grassi saturi e ricca in frutta, verdura e pesce
- Attività fisica: 2,5-5h/sett. 30-60min/die. *È importante soprattutto l'attività fisica aerobica, che da risultati in termini di calo ponderale. Studi recenti hanno messo in dubbio la netta superiorità dell'attività aerobica rispetto a quella di resistenza (palestra e pesistica). Il rilascio di mediatori sembrerebbe equiparare l'efficacia delle due attività. L'allenamento deve essere vigoroso e di almeno 3 sedute da 1 ora a settimana (non la passeggiata con gli amici).*
- Controllo della pressione <140/90 mmHg
- Controllo diabete HbA1c <7%
- **Supplementi nutrizionali:**
 - Fitosteroli: (danacol)
 - Presenti in oli vegetali, verdure, frutta, castagne, legumi, vengono arricchiti alcuni alimenti (olio, burro, yogurt)
 - Competono con il colesterolo per l'assorbimento intestinale e quindi riducono modestamente la colesterolemia
 - Riso rosso fermentato:(armolipid)
 - Contiene monacolina k (=lovastatina), quindi può avere effetti avversi simili a quelli delle statine. Il principio attivo è presente in quantità inferiore rispetto al farmaco, per questo tali effetti collaterali sono più rari ma pur sempre presenti. Se il paziente ha avuto effetti collaterali con le statine non si può dare derivati del riso rosso. Il costo è superiore alla lovastatina sintetica.
 - Omega-3:
 - A dosi farmacologiche (2-3 gr/die) riducono i trigliceridi sino al 30%, nessuna attività sul colesterolo LDL

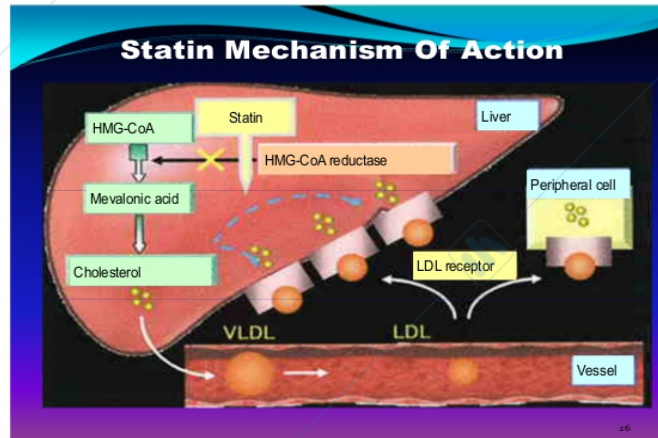
Questo tipo di supplementi non riescono a portare a target il paziente, vengono quindi consigliati solo in pazienti con dislipidemia allo stadio iniziale.

- **Statine:**

Inibiscono l'attività della HMG-CoA reduttasi (responsabile della produzione di colesterolo) → riduzione della concentrazione intracellulare di colesterolo ed un aumento dell'espressione dei recettori delle LDL sull'epatocita con sequestro del colesterolo dal circolo e riduzione di lipoproteine contenenti apoB. La

riduzione di colesterolo LDL dipende dal tipo di statina e dosaggio, es: l'atorvastatina a 10 mg riduce le LDL del 40%, la fluvastatina a 20 mg riduce le LDL del 20%

- Riduzione di 30-50% dei trigliceridi
- Incremento di 5-10% del colesterolo HDL
- Effetti collaterali:
 - Rabdomiolisi, 1-3 casi/100.000 persone trattate/anno (rari)
 - Mialgie con lieve o nessuna elevazione di CPK (più frequenti, spesso sostituendo la statine con ezetimibe la mialgia rimane)
 - Lieve elevazione ALT in 0.5-2% dei pazienti trattati (raro, l'elevazione di base degli enzimi epatici non è una controindicazione. Capita che il medico di base tolga la statina al paziente epatopatico, ma non va fatto)
 - Alterazioni del metabolismo glicidico e proteinuria, rare e di scarso impatto clinico
- Le statine agiscono su tutto il profilo lipidico. Ci sono dei livelli di efficacia che sono completamente differenti a seconda della statina: in un paziente che parte con 295 mg/dl di colesterolo è inutile dare 20 mg di atorvastatina perché questa riduce del 20% l'LDL, preferisco atorvastatina e rosuvastatina che sono più potenti.



- **Ezetimibe:** inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo → aumento dell'espressione epatica di LDLr e della clearance del colesterolo LDL dal circolo

- In monoterapia, riduce il colesterolo LDL del 15-20%
- Contribuisce in questa stessa percentuale aggiuntiva se associato ad una statina. Infatti nella pratica clinica viene sempre dato in associazione alla statina.
- Può indurre raramente elevazione degli enzimi epatici e mialgie (si pensa che in realtà dia gli stessi effetti collaterali delle statine solo perché è spesso dato in associazione con esse, generando dei bias in molti studi)

- **Resine sequestranti gli acidi biliari:** colestiramina, colestipol, etc. Inibiscono il riassorbimento dei sali biliari a livello intestinale, una maggior quota di colesterolo è quindi utilizzato per la sintesi di acidi biliari. L'epatocita esprime più

LDLr e si riduce la colesterolemia LDL.

- Effetto modesto (24 gr di colestiramina possono ridurre la colesterolemia del 20- 25%)
- Effetti avversi:
 - Gastrointestinali (stipsi)
 - Ridotto assorbimento di vitamine liposolubili (meglio prenderle la sera)
 - Interferenza con assorbimento di altri farmaci
- Vengono rimborsate in 2 casi:
 - Ipercolesterolemia familiare: se statine+ ezetimibe non sono sufficienti
 - Disbetalipoproteinemia: se statine+ ezetimibe (e fibrati) non sono sufficienti
- Sono delle bustine da sciogliere in acqua che il paziente tende a evitare per il cattivo sapore e per il fatto che danno stipsi (date più frequentemente nei pazienti con diarrea). Possono essere date in associazione all'ezetimibe per sostituire la statine nel paziente intollerante. Da sole hanno poca efficacia ma insieme all'ezetimibe si possono usare.

- **Inibitori proprotein convertase subtilisin/kexin type9 (PCSK9):** Anticorpi monoclonali che inibiscono la PCSK9, proteina coinvolta nel controllo dell'LDLr.

- Riducono del 50-70% il colesterolo LDL (molto efficaci)
- Non hanno effetti su HDL e trigliceridi
- Effetti avversi: rari e blandi (prurito, sindrome influenzale)
- Hanno costi altissimi e in Italia vengono prescritti per prevenzione secondaria in pazienti che nonostante il dosaggio massimale di statine non raggiungono il target. Hanno un mercato molto ristretto.

- **Fibrati:** agonisti PPAR-alpha che regolano il metabolismo lipidico in diversi passaggi:

- Riducono i livelli di trigliceridi fino al 50%
- Incrementano i livelli di colesterolo HDL del 20%
- Non hanno effetto sui livelli di colesterolo LDL
- Effetti collaterali:
 - Gastrointestinali
 - Elevazione di CPK ed ALT
 - Elevazione creatinina ed omocisteina
- In realtà i fibranti sono utilizzati poco. Lavorano di più sui trigliceridi, ma avere i trigliceridi alti aumenta soprattutto il rischio di avere pancreatite. In generale si cerca sempre di ridurre il rischio cardiovascolare, connesso all'eccesso di colesterolo. Per questo si preferisce dare la statine per portare il colesterolo a target (e prevenire l'evento cardiovascolare). A quel punto se il paziente ha anche trigliceridi alti si dovrebbe associare il fibrato ma NON SI FA perchè fibrato + statine causano **grave rabdomiolisi** (atorvastatina-gemfibrozil).
- I fibrati vengono rimborsati in soli tre casi:
 - Pz già in terapia con statine che presentino: livelli di HDL bassi e/o trigliceridi alti (fenofibrato è la prima scelta)
 - Disbetalipoproteinemia

- Forme familiari con trigliceridi molto elevati

Raccomandazioni per il trattamento dell'ipercolesterolemia

- Prendere la statina fino al livello massimo consentito o la massima dose tollerata per raggiungere il tuo obiettivo
- Se non si tollera la statina si può utilizzare l'Enzetimibe o la Colestiramina o combinarli
 - Se con la statina non si raggiunge il target si può associare all'enzetimibe o ad un sequestrante (colestiramina)
- Nei pazienti con rischio molto alto si può considerare l'utilizzo di farmaci come l'inibitore del PCSK9

Table 16 Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

Raccomandazioni per il trattamento dell'ipertrigliceridemia (al di fuori del contesto delle dislipidemie familiari)

- Pazienti con rischio alto/molto alto + trigliceridi > 200 mg/dL:
 - In prima linea statina per controllare anche il colesterolo.
 - Se i trigliceridi rimangono alti si dà fenofibrato in combinazione con statina (è il più raccomandato dato che non presenta il rischio di rabdomiolisi che invece è presente nell'associazione con gemfibrozil)

Table 18 Recommendations for drug treatments of hypertriglyceridaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Drug treatment should be considered in high-risk patients with TG > 2.3 mmol/L (200 mg/dL).	IIa	B	261, 262
Statin treatment may be considered as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia.	IIb	B	263, 264
In high-risk patients with TG > 2.3 mmol/L (200 mg/dL) despite statin treatment, fenofibrate may be considered in combination with statins.	IIb	C	261–264

Fibrati: - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil Statine: - simvastatina - pravastatina - fluvastatina - lovastatina - atorvastatina - rosuvastatina Altri: - PUFA-N3 - ezetimibe	Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
	CATEGORIE DI RISCHIO*		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
	Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
	Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	
	Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) Preferenzialmente atorvastatina se	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)
alto: - score ≥10%	(riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§ rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	(in associazione estemporanea o preconstituita) (**)	
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI				
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)			fibrati^	

Questa è la nota AIFA per la scelta della terapia, segue le linee guida precedentemente descritte.

- ❖ Paziente rischio molto alto (target LDL<70): la rosuvastatina va data solo dopo il riscontro di effetti collaterali alle altre statine o target non raggiunto dopo 6 mesi di terapia. Questo perché il farmaco è il più efficace tra le statine ma anche il più costoso.
- ❖ Paziente rischio alto (target LDL<100): atorvastatina se necessaria una riduzione dell'LDL di alle o il 50%.
- ❖ Paziente rischio moderato (target LDL<115)
- ❖ Paziente rischio medio (target LDL<130): modifica dello stile di vita per 6 mesi.

Casi Clinici

1) Uomo 64 anni

Progresso IMA

Non diabetico, non fumatore

Ipereso in terapia con Ramipril 5mg, Cardioaspirina 100mg, Atorvastatina 200mg

Assetto lipidico: Colesterolo tot 145 mg/dl

LDL 88 mg/dl

HDL 35 mg/dl

Trigliceridi 110 mg/dl

Il paziente ha un rischio cardiovascolare molto alto

Il paziente NON è a target in quanto, considerato il suo rischio cardiovascolare, dovrebbe puntare a meno di 70 mg/dl di Colesterolo tot. Inoltre l'HDL dovrebbe essere maggiore di 40 nell'uomo.
Possibili strategie: aumentare dosaggio statina (fino a 80mg/dl) , passare a Rosuvastatina

2) Donna 60 anni

No storia cardiovascolare

Non diabetico, non fumatore

PA 140/80 mmHg

Nessuna terapia in atto

Assetto lipidico: Colesterolo tot 220 mg/dl

LDL 165mg/dl

HDL 38 mg/dl

Trigliceridi 85 mg/dl

La paziente ha un rischio del 2-3% di contrarre un evento cardiovascolare mortale ad un anno.
Possibile strategia: trattamento igienico dietetico protratto per 6 mesi, al termine del quale, se riscontrata una sostanziale inefficacia nell'abbassare i valori di colesterolo, introdurre un trattamento con statina (tutte escluse la Rosuvastatina).

3) Uomo 40 anni

No storia cardiovascolare

Non diabetico, fumatore 1 pacchetto/giorno

PA 160/75 mmHg

Nessuna terapia in atto

Assetto lipidico: Colesterolo tot 270 mg/dl

LDL 194 mg/dl

HDL 40 mg/dl

Trigliceridi 180 mg/dl

Il rischio del paziente, poichè giovane, viene sottostimato dalle tabelle di rischio cardiovascolare; pertanto anche se non rimborsato dal sistema sanitario, il paziente dovrebbe, dopo un primo tentativo di tipo igienico/dietetico, iniziare immediatamente una statina (in concomitanza con un antiipertensivo).