- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 54.218.135.100 Wed, 13 Nov 2024, 17:24:08

Copia fornita a scopo di studio per uso personale.
I trasgressori sono punibili a norma di legge
(L. 22 Aprile 1941 n. 633, e successive modificazioni).

Ipercolesterolemia e referti di laboratorio: documento congiunto della Società Italiana di Cardiologia (SIC) e Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica - Medicina di Laboratorio (SIBioC)

Stefania Paolillo[1]*, Maria Stella Graziani[2]*, Ciro Indolfi[3], Martina Zaninotto[4], Paolo Calabrò[5], Ferruccio Ceriotti[6], Francesco Barillà[7], Aldo Clerico[8], Marco Matteo Ciccone[9], Tommaso Trenti[10], Italo Porto[11], Marcello Ciaccio[12], Arturo Cesaro[5], Sara Fontanarosa[1], Mario Plebani[4]**, Pasquale Perrone Filardi[1]**

[1]*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli*
[2]*Sezione di Biochimica Clinica, Università degli Studi, Verona*
[3]*Istituto di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro*
[4]*Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Padova*
[5]*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Divisione di Cardiologia, AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta*
[6]*S.C. Patologia Clinica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*
[7]*U.O. Cardiologia, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma*
[8]*CNR, Fondazione G. Monasterio, Regione Toscana, Pisa*
[9]*Unità di Cardiologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Policlinico Universitario, Bari*
[10]*Ospedale Civile Sant'Agostino-Estense Baggiovara, Modena*
[11]*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova, Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*
[12]*Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata (BiND), Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina Clinica di Laboratorio, Università degli Studi, Palermo*

Dyslipidemia is one of the most important risk factors for the development of atherosclerotic disease and its control, through well-proven therapies, allows an optimal risk management over time. LDL-cholesterol targets are well defined by international guidelines and based on individual cardiovascular risk. As guidelines evolve, also laboratory reports need to do the same, including lipid reference values by cardiovascular risk classes, to avoid misunderstandings and inappropriate lipid-lowering therapy withdrawal. The aim of the present joint document from the Italian Society of Cardiology (SIC) and the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology – Lab Medicine (SIBioC) is to analyze the importance of cardiovascular risk estimation, therapeutical targets, and crucial elements about dyslipidemia in laboratory tests, as well as to suggest a shared proposal for the report of lipid profile parameters to be applied to all clinical scenarios of our daily practice.

Key words. Cardiovascular risk; Dyslipidemia; Laboratory reports; LDL.

G Ital Cardiol 2024;25(10):756-762

INTRODUZIONE

La dislipidemia è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare (CV) per lo sviluppo di malattia aterosclerotica ed il suo controllo, con terapie riconosciute di provata efficacia, garantisce nel tempo un'ottimale gestione di tale rischio[1,2]. Le più recenti linee guida internazionali[2] hanno identificato target terapeutici sempre più stringenti di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), che variano in base alla classe di rischio CV di appartenenza di ogni singolo paziente e che devono rappresentare per il clinico e per il paziente un obiettivo necessario da raggiungere al fine di ottimizzare la prognosi a lungo termine. In tale contesto, i referti di laboratorio relativi alle componenti lipidiche plasmatiche, ma soprattutto i valori di riferimento riportati su tali referti, devono attenersi alle raccomandazioni delle linee guida, differenziandosi per classe di rischio, di modo che ciascun paziente

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 18.07.2024; accettato 19.07.2024.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
*Hanno contribuito in egual misura come autori principali.
**Hanno contribuito in egual misura come autori senior.
Per la corrispondenza:
Prof. Stefania Paolillo Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via Sergio Pansini, 5, 80131 Napoli
e-mail: stefania.paolillo@unina.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 54.218.135.100 Wed, 13 Nov 2024, 17:24:08

possa riconoscersi nel suo specifico obiettivo al fine di non creare fraintendimenti ed evitare sospensioni inappropriate del trattamento ipolipemizzante all'interno di un corretto ambito multidisciplinare.

Scopo del presente documento congiunto tra la Società Italiana di Cardiologia (SIC) e la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica - Medicina di Laboratorio (SIBioC) è quello di analizzare l'importanza della stima del rischio CV, dei target terapeutici da raggiungere e degli elementi critici dell'analisi di laboratorio relativi alle dislipidemie, nonché di fornire una proposta condivisa per la refertazione dei parametri del profilo lipidico da applicare in tutti i contesti clinici a cui i nostri pazienti afferiscono.

LA DISLIPIDEMIA COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Le malattie CV, di cui la malattia aterosclerotica è la manifestazione principale, sono responsabili di oltre 4 milioni di decessi in Europa ogni anno[1,2]. Questi sono conseguenza dell'esposizione prolungata a multipli fattori di rischio CV di cui la dislipidemia è certamente uno dei più rilevanti[1]. Le dislipidemie o dislipoproteinemie indicano variazioni quantitative nelle concentrazioni di colesterolo totale (CT), delle sue frazioni, o dei trigliceridi (TG) nel plasma[1]. Queste possono originare da alterazioni primarie nel metabolismo delle lipoproteine, causate da fattori genetici (dislipidemie primarie), oppure possono essere conseguenza di fattori esterni o di altre patologie (dislipidemie secondarie). La presenza di dislipidemia è correlata all'insorgenza di aterosclerosi; pertanto, il riconoscimento precoce e il trattamento di questa condizione possono ridurre il rischio di malattie CV. La correlazione maggiormente studiata con lo sviluppo e la progressione della malattia aterosclerotica è sicuramente quella con l'ipercolesterolemia.

Il C-LDL si è trasformato da un'anomalia o artefatto chiamato "proteina X" dalla ricerca di Pederson, in un importante marcatore dell'aterosclerosi fino a diventare il più importante fattore di rischio causale per la malattia aterosclerotica[3]. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) legano i glicosaminoglicani e restano intrappolate nella parete arteriosa dove subiscono ossidazione; le LDL ossidate sono riconosciute dai recettori "scavenger" sui macrofagi e internalizzate per endocitosi, trasformando i macrofagi in cellule schiumose. Queste, a loro volta, rilasciano citochine che innescano processi infiammatori. In risposta, le cellule muscolari lisce dell'intima arteriosa proliferano e producono collagene, portando a modifiche vascolari come ispessimento dell'intima, formazione della placca aterosclerotica e possibile rottura[4].

Oltre 200 studi, che hanno incluso più di 2 milioni di individui, hanno dimostrato un'associazione tra l'esposizione al C-LDL e il rischio di malattie CV aterosclerotiche[3]. Inizialmente, l'obesità e lo stile di vita sedentario sono stati considerati responsabili degli alti livelli di C-LDL, ma ricerche successive hanno evidenziato un ruolo significativo anche dell'ereditarietà e delle mutazioni genetiche. Studi epidemiologici come il Seven Countries Study[5], il Framingham Heart Study[6] e il Münster Heart Study (PROCAM)[7] hanno identificato chiaramente i fattori di rischio per le malattie CV e sottolineato l'importanza dei livelli elevati di CT e C-LDL nello sviluppo di malattia aterosclerotica. Il primo e più importante studio ad evidenziare questa correlazione è stato lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)[8] che ha dimostrato come la riduzione dei livelli di C-LDL e CT con simvastatina in prevenzione secondaria riduceva significativamente la mortalità CV e la mortalità per tutte le cause. Questo studio ha aperto la strada a una serie di ricerche sulle statine, che hanno confermato l'associazione tra riduzione dei livelli di C-LDL e una migliore sopravvivenza, nonché la riduzione degli eventi CV avversi maggiori (*major adverse cardiovascular events*, MACE). Una metanalisi che ha incluso 10 studi con 79 494 pazienti ha mostrato che le statine riducono l'incidenza di eventi coronarici, ictus e mortalità complessiva senza influenzare la mortalità non coronarica e che entrambi i sessi ne traggono beneficio, indipendentemente da diabete, ipertensione e fumo[9]. Un'altra metanalisi di 27 studi randomizzati e controllati con 174 149 soggetti ha dimostrato che le statine riducono il rischio di eventi coronarici maggiori, di procedure di rivascolarizzazione coronarica del 24% e di ictus del 15% per ogni riduzione di 1.0 mmol/l (~40 mg/dl) di C-LDL[10].

Un'analisi dei dati presentati evidenzia che l'associazione tra la concentrazione plasmatica di C-LDL e il rischio di malattia aterosclerotica soddisfa tutti i criteri di causalità. Effettivamente, studi epidemiologici prospettici, studi di randomizzazione mendeliana e studi di intervento randomizzati confermano tutti una relazione dose-dipendente coerente tra l'entità assoluta dell'esposizione al C-LDL e il rischio di malattia aterosclerotica. Inoltre, dimostrano che l'effetto del C-LDL sul rischio di malattia aterosclerotica aumenta con l'aumentare della durata dell'esposizione. Questa coerenza tra diverse linee di evidenza, specialmente tra i dati genetici e i risultati di numerosi studi di intervento randomizzati che utilizzano vari agenti per ridurre il C-LDL, fornisce una prova clinica significativa che queste lipoproteine causino aterosclerosi e che la riduzione del C-LDL riduca il rischio di eventi CV.

STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E TARGET DI COLESTEROLO RACCOMANDATI DALLE LINEE GUIDA

La prevenzione degli eventi CV gioca un ruolo fondamentale nella gestione della salute di una popolazione. Al fine di massimizzare i benefici associati all'utilizzo di strategie preventive per il controllo dei fattori di rischio CV è cruciale identificare quelle categorie di soggetti che possano beneficiare maggiormente dei programmi di prevenzione; in generale, tanto maggiore è il rischio assoluto di sviluppare un evento CV, tanto più grande sarà il beneficio derivante dall'abbattimento dei fattori di rischio e tanto minore il numero di soggetti da trattare in una data popolazione al fine di prevenire un singolo evento in un determinato intervallo temporale. La stima del rischio CV si conferma dunque, anche nelle più recenti linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla prevenzione CV[11], strumento essenziale di questi programmi. In prevenzione primaria, la stima del rischio CV si avvale dell'utilizzo dell'algoritmo SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation); per ciascuno dei quattro cluster regionali (popolazioni europee a rischio basso, moderato, alto o molto alto di sviluppare eventi CV, rispettivamente) è possibile individuare una carta del rischio, la quale, attraverso la combinazione di fattori quali sesso, fumo, valori di pressione arteriosa sistolica e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 54.218.135.100 Wed, 13 Nov 2024, 17:24:08

di colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta intensità (C-non-HDL) (non più CT, come nelle precedenti versioni delle linee guida), consente di stimare il rischio di sviluppare in 10 anni eventi CV fatali e non fatali in soggetti di età compresa tra 40 e 69 anni. Uno SCORE2 >7.5% in individui di età <50 anni e uno SCORE2 >10% in individui di età compresa tra i 50 ed i 69 anni configura un rischio molto alto di sviluppare eventi CV e l'indicazione ad iniziare, dunque, il prima possibile, una terapia aggressiva per il controllo dei fattori di rischio. Considerazioni specifiche nella stima del rischio vanno, invece, riservate a soggetti di età ≥70 anni (cosiddetti "anziani"), in quanto l'algoritmo SCORE2 tende a sovrastimare il rischio CV in questa categoria di pazienti, nei quali la relazione tra i classici fattori di rischio, come i lipidi e la pressione arteriosa, ed il rischio di sviluppare malattie CV si attenua con l'età. Inoltre, la sopravvivenza libera da malattia CV si dissocia progressivamente dalla sopravvivenza globale all'aumentare dell'età, in relazione all'aumento del rischio di morte non dovuta a patologia CV (rischio competitivo). In tale categoria di pazienti le carte del rischio si avvalgono, dunque, di un algoritmo SCORE2 adattato, lo SCORE2-OP (*older persons*), per il quale la categoria di rischio CV molto alto è individuata per valori di punteggio >15%. Modelli predittivi alternativi erano stati, inoltre, proposti nelle linee guida 2021 anche per i pazienti affetti da diabete mellito (ADVANCE e DIAL). Tali modelli, tuttavia, presentano alcune limitazioni, in quanto sono stati sviluppati considerando i dati di un ridotto numero di studi, con numerosità campionaria contenuta e non adattati statisticamente ai tassi attuali di malattie CV; inoltre, mal si prestano all'utilizzo nel contesto europeo, poiché non considerano le sostanziali variazioni del rischio tra paesi e, di conseguenza, possono erroneamente condurre ad una sotto- o sovrastima del rischio CV. L'esigenza di individuare una stima del rischio più adeguata ha condotto all'introduzione, nelle nuove linee guida ESC 2023 sul trattamento delle malattie CV nei pazienti diabetici[12], dell'algoritmo SCORE2-Diabetes, il quale integra gli elementi già presenti nello SCORE2 con parametri specifici del diabete mellito di tipo 2, quali emoglobina glicata, stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) ed età alla diagnosi di diabete, identificando come a rischio molto alto individui con uno SCORE2-Diabetes >20%, o con malattia CV accertata o danno d'organo severo. Come i pazienti diabetici, anche i pazienti affetti da malattia renale cronica ed ipercolesterolemia familiare (*familial hypercholesterolemia*, FH) rappresentano categorie meritevoli di una differente valutazione del rischio CV in prevenzione primaria. Gli individui affetti da FH rientrano nella categoria di rischio alto in assenza di malattia CV e sono da considerarsi a rischio molto alto, invece, in presenza di malattia CV o di un ulteriore fattore di rischio. I soggetti affetti da malattia renale cronica sono da considerarsi a rischio alto in caso di malattia renale cronica di entità moderata (eGFR compreso tra 30 e 44 ml/min/1.73 m^2 e rapporto albumina/creatinina nelle urine (ACR) <30 mg/g oppure per eGFR compreso tra 45 e 59 ml/min/1.73 m^2 e ACR tra 30–300 mg/g, o, ancora, per eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2 e ACR >300 mg/g); rientrano, invece, nella categoria di rischio molto alto i soggetti con malattia renale cronica severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 o eGFR compreso tra 30 e 44 ml/min/1.73 m^2 e ACR >30 mg/g).

L'inserimento di individui in prevenzione primaria, tra questi non soltanto soggetti diabetici con danno d'organo e/o multipli fattori di rischio o soggetti affetti da malattia renale cronica severa, ma anche portatori di aterosclerosi subclinica o affetti da arteriopatia periferica, nella categoria di soggetti a rischio molto elevato e per i quali dunque sono raccomandati gli stessi obiettivi degli individui in prevenzione secondaria, rappresenta un'operazione unica al mondo. Essa riflette il tentativo delle linee guida di far fronte ad una modifica del paradigma della prevenzione evidenziata dal "paradosso di Rose", secondo il quale è proprio in tali categorie che rientra la maggior parte dei soggetti destinati a subire un inatteso primo evento CV acuto e sui quali progressivamente si concentreranno sempre più gli sforzi e gli interventi di prevenzione.

Per ciascuna delle quattro categorie di rischio, le linee guida ESC raccomandano il raggiungimento e/o il superamento dei seguenti target di C-LDL: <116 mg/dl (3.00 mmol/l) nei soggetti a rischio basso; <100 mg/dl (2.60 mmol/l) nei soggetti a rischio moderato; <70 mg/dl (1.80 mmol/l) nei soggetti a rischio alto; <55 mg/dl (1.40 mmol/l) nei soggetti a rischio molto alto e <40 mg/dl (1.0 mmol/l) nei soggetti a rischio particolarmente alto (individui che abbiano sperimentato un secondo evento CV nei 2 anni successivi al primo). Il raggiungimento di tali obiettivi si rende necessario per la prevenzione primaria e secondaria a lungo termine e deve rappresentare per gli esperti del settore e per i pazienti un obiettivo necessario ed ineludibile a cui puntare attraverso trattamenti farmacologici mirati.

LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Il fondamentale ruolo del laboratorio clinico nella diagnosi, nel monitoraggio della terapia e nella verifica del raggiungimento del target terapeutico nelle dislipidemie, richiede che venga perseguita e raggiunta un'armonizzazione tra i diversi laboratori al fine di consentire una corretta gestione dei pazienti assicurando loro il miglior esito possibile. L'armonizzazione riguarda tutte le fasi del processo di laboratorio (pre-analitica, analitica, post-analitica). Ognuna di queste fasi è stata oggetto nel tempo di raccomandazioni nazionali ed internazionali[13-15] i cui contenuti sono tuttora (con scarse eccezioni) validi. Un'ulteriore raccomandazione è tuttavia indispensabile, considerato che alcune evidenze[16-18] testimoniano un recepimento subottimale delle indicazioni nella pratica quotidiana di un numero non trascurabile di laboratori, confermando la necessità di ripetere attività formative ed informative. In Tabella 1 sono riassunte le principali indicazioni, dettagliate qui di seguito.

Fase pre-analitica

Quali parametri misurare per il profilo lipidico?

Premesso che è difficile (se non impossibile) per il singolo laboratorio discostarsi dall'esecuzione di quanto contenuto nella richiesta, è tuttavia altamente raccomandabile che il laboratorio disponga anche dei metodi per la misura dei parametri lipoproteici non comunemente richiesti o che in alternativa sia organizzato per inviare i campioni in altri centri. D'altra parte, considerato che alcuni dei parametri ritenuti importanti per la valutazione del rischio (C-non-HDL, colesterolo dei *remnant*) sono parametri calcolati, che non richiedono misure (e quindi costi) aggiuntive, questi dovrebbero essere introdotti nel referto automaticamente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 54.218.135.100 Wed, 13 Nov 2024, 17:24:08

Tabella 1. Indicazioni per l'armonizzazione delle fasi pre- e post-analitica.

	Fase pre-analitica			Fase post-analitica		
	Parametri indispensabili	Parametri raccomandati	Parametri suggeriti	Tipo di campione	Unità di misura	Sistema di confronto
Colesterolo totale	√			Plasma eparinato o siero	mmol/l e/o mg/dl	Valori desiderabili
Colesterolo LDL	√			Plasma eparinato o siero	mmol/l e/o mg/dl	Target terapeutici
Colesterolo HDL	√			Plasma eparinato o siero	mmol/l e/o mg/dl	Valori desiderabili
Trigliceridi	√			Plasma eparinato o siero	mg/dl (e/o mmol/l)	Valori desiderabili
Colesterolo non-HDL		√		Calcolo	mmol/l e/o mg/dl	Target terapeutici
Colesterolo dei remnant		√		Calcolo	mmol/l e/o mg/dl	Valori desiderabili
Apolipoproteina B			√	Plasma eparinato o siero	g/l	Valori desiderabili
Lipoproteina(a)			√	Plasma eparinato o siero	nmol/l (raccomandato) mg/dl (sconsigliato)	Valori desiderabili

Prelievo non a digiuno: opzionale.

Il profilo lipidico standard comprende la determinazione del CT e lipoproteico (C-HDL e C-LDL) e dei TG. A questi parametri dovrebbero, come detto, essere aggiunti il C-non-HDL (ottenuto sottraendo il C-HDL dal CT) e, se il C-LDL è misurato direttamente anche il colesterolo dei *remnant* (ottenuto sottraendo il C-HDL e il C-LDL dal CT), quantomeno nei pazienti con TG >170 mg/dl (1.90 mmol/l). Questi due parametri stimano il colesterolo legato alle frazioni di lipoproteina a densità intermedia e a densità molto bassa che veicolano una non trascurabile quantità di colesterolo aterogenico e costituiscono un fattore di rischio aggiuntivo[15]. Se il C-LDL è calcolato con la formula di Friedewald, il valore del colesterolo dei *remnant* è uguale a TG/2.2 (se espresso in mmol/l) o a TG/5 (se espresso in mg/dl) e quindi di fatto non costituisce un'informazione aggiuntiva.

La lipoproteina(a) [Lp(a)] dovrebbe essere misurata almeno una volta nella vita di una persona adulta[15,19]; stanti le difficoltà di una sua misura accurata, è possibile considerare l'invio dei campioni in centri in grado di raggruppare un'adeguata numerosità e l'utilizzo di metodi che rendano il risultato indipendente dall'isoforma presente. La misura di apolipoproteina B (apoB) è considerata più informativa rispetto alla misura di CT e di C-non-HDL relativamente alla valutazione dell'esposizione di un individuo alle lipoproteine aterogene[14,15] e potrebbe rappresentare un obiettivo terapeutico secondario specialmente nei pazienti con ipertrigliceridemia[3,15]; tuttavia, le evidenze cliniche, che derivano da studi nei quali tale parametro è stato scarsamente utilizzato, non sono ancora ritenute sufficientemente robuste per introdurne la determinazione nelle raccomandazioni internazionali, né è disponibile un obiettivo terapeutico condiviso. Viene, quindi, raramente richiesta e, di conseguenza, pochi laboratori offrono la sua determinazione.

Il digiuno è importante?

La possibilità di eseguire un profilo lipidico anche se il soggetto (o il paziente) non è digiuno dalle classiche 8-12 h è stata esaminata e proposta in alcuni documenti con valore di consenso[15,20], in quanto l'assunzione recente di alimenti condiziona solo la concentrazione dei TG (e anche questa in maniera non particolarmente significativa). Questa possibilità non risulta offerta da molti laboratori[18], probabilmente in quanto il prelievo di sangue viene frequentemente eseguito per diversi altri parametri in aggiunta a quelli del profilo lipidico. Inoltre, in caso di valori anomali, i pazienti devono sottoporsi ad un secondo prelievo a digiuno per controllare la plausibilità dei risultati. Tuttavia, il prelievo non a digiuno è un'opportunità interessante che può essere utile offrire all'interno di programmi di screening condotti in luoghi diversi dal laboratorio clinico, come il posto di lavoro, le scuole, le piazze cittadine in occasione di eventi di sensibilizzazione della popolazione. Un'ulteriore possibilità consiste nell'offrire questa opportunità a quei pazienti che dovessero eseguire la sola misura del C-LDL per il monitoraggio dell'efficacia terapeutica.

Fase analitica

La standardizzazione della misura dei parametri classici (inclusa l'apoB) del profilo lipidico ha raggiunto livelli accettabili; è quindi sufficiente che il singolo laboratorio utilizzi reagenti che siano in linea con il livello di standardizzazione raggiunto[14]. A causa dell'eterogeneità molecolare di Lp(a), per la sua determinazione è auspicabile l'utilizzo di metodi che non risentano dell'isoforma specifica del campione (*size insensitive*) e che il risultato venga espresso in nmol/l.

La diffusione ad oggi limitata di questi metodi e la mancanza di un coefficiente di conversione sufficientemente accurato che consenta di trasformare i valori ottenuti in mg/dl in nmol/l, evenienza di fatto impossibile in quanto i pesi molecolari delle varie isoforme della Lp(a) sono differenti e ciascun individuo potrebbe avere isoforme differenti, rendono difficile per il singolo laboratorio soddisfare richieste poco numerose fornendo risultati accurati. Per questo motivo è probabilmente vantaggioso concentrare le misure in laboratori di secondo livello[19].

Colesterolo LDL misurato o calcolato?

Una questione tuttora aperta riguarda la scelta se determinare il C-LDL con metodi diretti o con le formule di calcolo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 54.218.135.100 Wed, 13 Nov 2024, 17:24:08

Non esistono indicazioni definitive in merito; la decisione del singolo laboratorio dipende in modo considerevole dall'organizzazione interna del laboratorio. Se si utilizza la formula di Friedewald in campioni con valori di TG >200 mg/dl (2.25 mmol/l) (campioni non a digiuno) il dato di C-LDL viene progressivamente sottostimato; anche con valori particolarmente bassi di C-LDL (<70 mg/dl, 1.8 mmol/l) l'accuratezza del dato non è ottimale[15]. In questi casi, le linee guida della European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) suggeriscono di utilizzare la formula di Martin-Hopkins[15] che, peraltro, non sembra al momento essere particolarmente diffusa nei laboratori italiani[18]. Se non si utilizza la formula di Martin-Hopkins, l'uso della misura diretta di C-LDL è preferibile per i campioni non a digiuno ed è necessaria se si vuole calcolare il valore del colesterolo dei *remnant*; inoltre, la misura diretta è indicata in tutti i casi di TG >400 mg/dl (35 mmol/l). Deve essere, tuttavia, sottolineato che né il metodo diretto, né il calcolo sono in grado di assicurare una misura accurata di C-LDL in ogni paziente, data la stretta dipendenza del valore di C-LDL dalla concentrazione dei TG.

Fase post-analitica

Il miglioramento di questa specifica fase del processo di laboratorio passa essenzialmente attraverso l'armonizzazione dei seguenti aspetti[21,22]:

- denominazione degli esami
- unità di misura
- intervalli di riferimento e valori decisionali.

Per la denominazione dei parametri del profilo lipidico non dovrebbero esserci particolari problemi, essendo la terminologia comune e standardizzata (colesterolo, C-LDL, C-HDL, TG). Inoltre, si possono determinare sia su siero (S-) che su plasma eparinato (P-)[15].

Relativamente alle unità di misura, la raccomandazione dell'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) del 1967[21] che indicava il passaggio alle moli nei referti di chimica clinica, è stata seguita nel Nord Europa, mentre in Italia è stata largamente disattesa[6]. Mentre le motivazioni alla base di tale raccomandazione restano tuttora valide, una campagna per incoraggiarne l'uso oggi sembra poco proponibile. Anche la decisione di refertare con le doppie unità (mg/dl e mmol/l) se da un lato potrebbe incoraggiare ad adottare le unità del Sistema Internazionale, dall'altro non è forse particolarmente efficace, in quanto i clinici leggeranno le unità cui sono abituati, tralasciando i risultati in moli con scarsa probabilità di incentivarne l'uso. Tuttavia, nonostante queste problematiche, l'uso delle unità di misura in moli va raccomandato.

L'adozione del termine di confronto corretto per lo specifico analita (intervalli di riferimento o valori decisionali) è fondamentale per un'adeguata valutazione del risultato di laboratorio[22]. Nel caso dei parametri del profilo lipidico, riportare nel referto i valori di riferimento è la modalità più inappropriata in quanto numerose indagini epidemiologiche, datate[23], ma anche recenti[24], hanno dimostrato che nel mondo occidentale concentrazioni di lipidi e lipoproteine legate ad un rischio CV elevato, sono così diffuse che una larga parte della popolazione presenta valori che si trovano all'interno degli intervalli di riferimento, pur essendo legati ad un rischio CV elevato. Di conseguenza, in questa evenienza, è probabile che venga considerato "normale" un valore che, al contrario, non lo è. I valori di riferimento sono dunque non solo del tutto inutili, ma anche fuorvianti e quindi non devono in nessun modo essere riportati. Vanno quindi utilizzati i valori decisionali rispetto all'entità di rischio CV veicolato da CT, C-HDL e TG e ai target terapeutici per il C-LDL e per il C-non-HDL. La mancata adozione di questa modalità di refertazione potrebbe essere, almeno in parte, la causa della mancata (o parziale) aderenza alla terapia da parte dei pazienti[25].

INDICAZIONI PER LA REFERTAZIONE DEI PARAMETRI DEL PROFILO LIPIDICO

Considerato quanto esposto nei paragrafi precedenti, per assicurare che il referto relativo alla diagnostica lipidica sia chiaro, comprensibile sia dal paziente che dal clinico di riferimento, e non dia adito ad errate interpretazioni, è opportuno attenersi alle indicazioni contenute in Tabella 1.

Relativamente ai valori da riportare, indicazioni dettagliate, basate su evidenze robuste derivate da studi clinici di intervento e studi epidemiologici, sono quelle riportate dalle linee guida ESC del 2019 (elaborate in associazione alla Società Europea di Aterosclerosi [EAS])[1] e dal documento di consenso EAS del 2020 (elaborato in associazione alla EFLM)[15] sulla gestione delle dislipidemie, e dalle linee guida ESC del 2021 sulla prevenzione delle malattie CV[11]. Tali documenti riportano i target di C-LDL da raggiungere in base alla classe di rischio CV di appartenenza[1,11] nonché i valori soglia che definiscono l'associazione dei singoli parametri con il rischio CV[15]. Relativamente alla Lp(a), sono stati pubblicati recentemente due importanti documenti di consenso[26,27]. Sulla base di tali documenti, in Tabella 2 sono riportati i valori desiderabili/decisionali che dovrebbero essere presenti sui referti di laboratorio; tali valori, come riportato, dovrebbero essere differenziati per classe di rischio CV per ciò che concerne il C-LDL ed il C-non-HDL. Il laboratorio non ha ovviamente a disposizione le informazioni cliniche necessarie per stimare la classe di rischio CV in ogni singolo paziente: per tale motivo i valori differenziati per classe di rischio vanno elencati tutti. Il clinico di riferimento del singolo paziente sarà poi in grado di valutare il raggiungimento o meno dell'obiettivo terapeutico per quello specifico paziente.

Un'ultima indicazione riguarda la segnalazione da parte del laboratorio di eventuali valori critici. Il problema è già stato affrontato in Italia qualche anno fa[14] in un documento di consenso e ripreso più recentemente a livello internazionale dal documento congiunto di EAS/EFLM[15]. I valori critici che sono risultati inattesi vanno segnalati con tempestività al clinico perché necessitano di attenzione e interventi rapidi. Nell'ambito delle dislipidemie, il concetto di segnalazione tempestiva può applicarsi a valori di C-LDL indicativi di FH e a valori di TG indicativi di rischio di pancreatite acuta. Tali valori vanno segnalati in modo appropriato sul referto, eventualmente con una nota specifica e possibilmente comunicati al clinico di riferimento. I valori critici per le dislipidemie sono riportati in Tabella 3.

Si raccomanda vivamente che le indicazioni per la refertazione riportate in questo documento vengano seguite ed adottate da ogni laboratorio al più presto: l'adozione delle indicazioni non comporta alcuna spesa aggiuntiva, ma solo un moderato sforzo organizzativo. Se il sistema gestionale del laboratorio impedisse o rendesse difficoltoso associare ad

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 54.218.135.100 Wed, 13 Nov 2024, 17:24:08

Tabella 2. Valori desiderabili e valori decisionali (target terapeutici) da includere nel referto.

Parametro	Valori desiderabili unità di misura tradizionali (unità di misura SI)	Target terapeutici
Colesterolo totale	<190 mg/dl (<5.0 mmol/l)	
Trigliceridi	<150 mg/dl (<1.70 mmol/l)	
Colesterolo HDL	M >40 mg/dl (>1.0 mmol/l) F >45 mg/dl (>1.20 mmol/l)	
Colesterolo LDL		*Rischio CV:* basso <116 mg/dl (<3.0 mmol/l) moderato <100 mg/dl (<2.6 mmol/l) alto <70 mg/dl (<1.8 mmol/l) molto alto <55 mg/dl (<1.4 mmol/l)
Colesterolo non-HDL		*Rischio CV:* moderato <131 mg/dl (<3.4 mmol/l) alto <100 mg/dl (<2.6 mmol/l) molto alto <85 mg/dl (<2.2 mmol/l)
Colesterolo dei remnant	<30 mg/dl (<0.8 mmol/l)	
Lipoproteina (a)	<75 nmol/l (valori tra 75-125 nmol/l indicano un rischio CV intermedio, valori >125 nmol/l indicano un rischio CV elevato)	
Apolipoproteina A1	>1.25 g/l	
Apolipoproteina B	<1.0 g/l	

CV, cardiovascolare; F, femmina; M, maschio.

Tabella 3. Valori critici per i parametri lipidici.

Parametro	Valore	Commento interpretativo
Colesterolo LDL	>500 mg/dl (>13 mmol/l) >190 mg/dl (>5 mmol/l)	Considerare FH in omozigosi Considerare FH in eterozigosi
Trigliceridi	>890 mg/dl (>10 mmol/l)	Ipertrigliceridemia grave, a rischio di pancreatite

FH, ipercolesterolemia familiare.

ogni parametro il relativo valore (o valori) può essere introdotta una nota a piede del referto che li riporti.

Si ricorda che perseverare ad etichettare il sistema di confronto per i parametri lipidici come "valori di riferimento" o peggio ancora "valori normali", potrebbe indurre il paziente (o il clinico non specialistico) a ritenere il valore presente sul referto come "normale" quando invece quel valore può essere associato ad un rischio CV elevato e inaccettabile per le condizioni cliniche di quel determinato paziente, con la possibilità di indurre comportamenti dannosi come ad esempio la sospensione del trattamento farmacologico.

RIASSUNTO

La dislipidemia è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia aterosclerotica e il suo controllo, attraverso terapie ormai consolidate, consente una gestione ottimale del rischio nel tempo. I target di colesterolo LDL da raggiungere sono ben definiti dalle linee guida internazionali e sono basati sul rischio cardiovascolare individuale. Con l'evoluzione delle linee guida, anche i referti di laboratorio dovrebbero fare lo stesso, includendo i valori di riferimento dei lipidi per classi di rischio cardiovascolare, al fine di evitare malintesi e sospensione inappropriata della terapia ipolipemizzante. Scopo del presente documento congiunto della Società Italiana di Cardiologia (SIC) e della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica - Medicina di Laboratorio (SIBioC) è quello di analizzare l'importanza della stima del rischio cardiovascolare, dei target terapeutici e degli elementi cruciali nel contesto della valutazione della dislipidemia nei test di laboratorio, nonché di suggerire una proposta condivisa per la refertazione dei parametri del profilo lipidico da applicare a tutti gli scenari clinici della nostra pratica quotidiana.

Parole chiave. Dislipidemia; LDL; Referti di laboratorio; Rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-88.

2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. Eur Heart J 2015;36:2696-705.

3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 54.218.135.100 Wed, 13 Nov 2024, 17:24:08

atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-72.
4. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell 2015;161:161-72.
5. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. JAMA 1995;274:131-6.
6. Castelli WP, Anderson K, Wilson PWF, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease The Framingham Study. Ann Epidemiol 1992;2:23-8.
7. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM). Circulation 1997;96:2128-36.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
9. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004 ;57:640-51.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397-405.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227-337.
12. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 2023;44:4043-140.
13. Catapano AL, Franzini C, Galli G, et al. Linee-guida per la refertazione dei lipidi plasmatici e delle lipoproteine. Gruppo di lavoro Intersocietario SIBioC, SIMeL, SISA. Biochim Clin 2001;25:283-8.
14. Graziani MS, Ceriotti F, Zaninotto M, et al. La diagnostica di laboratorio delle dislipidemie. Documento di consenso SIBioC-Medicina di Laboratorio, Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Biochim Clin 2016;40:338-46.
15. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin Chem Lab Med 2020;58:496-517.
16. Cadamuro J, Hillarp A, Unger A, et al. Presentation and formatting of laboratory results: a narrative review on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group "postanalytical phase" (WG-POST). Crit Rev Clin Lab Sci 2021;58:329-53.
17. Plebani M. Adherence to recommendations and clinical practice guidelines: not an easy task. Clin Chem Lab Med 2023;61:2065-6.
18. Zaninotto M, Padoan A, Clerico A, et al. Utilizzo delle linee-guida nella diagnostica di laboratorio delle dislipidemie: risultati di un'indagine nei laboratori italiani. Biochim Clin 2024;48:148-54.
19. Sbrana F, Bigazzi F, Corciulo C, Dal Pino B. Lipoprotein (a): epidemiology, pathophysiology, measurement issues and clinical management. Biochim Clin 2024;48:7-13.
20. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Consensus Panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the EAS and EFLM. Eur Heart J 2016;37:1944-58.
21. Ceriotti F, Zaninotto M. Promuovere l'accuratezza e la confrontabilità delle informazioni di laboratorio. Biochim Clin 2023;47 Suppl 2:S12-S20.
22. Buoro S, Da Rin G, Ceriotti F. Trasformare i risultati in informazioni: armonizzazione del referto. Biochim Clin 2023;47 Suppl 2:S21-S27.
23. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986;256:2823-8.
24. 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.
25. Morieri ML, Perrone V, Veronesi C, et al. Improving statin treatment strategies to reduce LDL-cholesterol: factors associated with targets' attainment in subjects with and without type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2021;20:144.
26. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2022;43:3925-46.
27. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Atherosclerosis 2023;374:107-20.