

Lipidi e rischio cardiovascolare

Giuseppe Lippi

Istituto di Chimica e Microscopia Clinica, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università degli Studi di Verona, Verona.

Introduzione

L'aterosclerosi è considerata un'entità clinica autonoma da meno di un secolo. Nondimeno, si tratta di una patologia molto antica. Le prime alterazioni anatomiche riconducibili ad aterosclerosi si narra siano state riconosciute nell'antico Egitto, al tempo della XVIII dinastia Faraonica. Malgrado molto tempo sia passato da allora, la comprensione di molti aspetti fondamentali che contraddistinguono e caratterizzano genesi e progressione della malattia è tuttora insufficiente. I fini e complessi meccanismi dell'aterogenesi hanno appassionato ed accompagnato scienziati e ricercatori per oltre 150 anni. Rudolf Virchow, per primo, suggerì nel 1856 che l'aterosclerosi aveva inizio con l'accumulo di lipidi ed altri componenti del plasma nella parete delle arterie, promuovendo la genesi ed il mantenimento di un complesso processo infiammatorio¹. Con l'avvento della medicina molecolare, è stato possibile formulare ipotesi fisiopatologiche più specifiche ed accurate; nuovi modelli genetici di patologie lipidiche, basati principalmente su modelli animali in grado di riprodurre fedelmente la malattia dell'uomo, hanno consentito una dissezione dettagliata di molti processi patologici, consentendo un considerevole progresso nella comprensione dei meccanismi genetici e biochimici alla base della malattia.

Le malattie cardiovascolari sono la causa più importante di mortalità, morbosità e invalidità nella popolazione italiana. La principale sfida nel corso degli anni è stata rappresentata dalla difficoltà di riconoscere la progressione di eventi che caratterizza la genesi e la progressione del processo arteriosclerotico, un *continuum* patologico che spazia dalla formazione della placca nella parete delle arterie, alla sua crescita ed all'insorgenza delle successive complicazioni (ulcerazione, rottura, trombosi e ischemia). Nel corso degli anni, è divenuta sempre più stringente l'evidenza che una terapia medica appropriata può influenzare considerevolmente la prognosi dei pazienti, riducendo la probabilità d'insorgenza d'eventi cardiovascolari sfavorevoli. Quest'indiscutibile evidenza clinica si scontra tuttavia con l'oggettiva difficoltà nella stratificazione del rischio individuale dei pazienti. Indipendentemente dalla patologia, la complessità nell'identificare i fattori di rischio risiede nella necessità di soddisfare tre criteri maggiori:

1) verifica di una solida associazione tra il fattore di rischio e la malattia;

2) identificazione di un attendibile nesso di causalità fattore di rischio – patologia;

3) verifica dell'influenza dell'eliminazione o della riduzione dell'entità del fattore di rischio sulla storia clinica della malattia (Figura 1).

Fino a quando i tre suddetti criteri non siano tutti soddisfatti, l'associazione tra fattore di rischio e malattia non è definitivamente comprovabile e non è quindi possibile proporre linee guida definitive.

Dalla metà degli anni '50 ad oggi, innumerevoli studi epidemiologici hanno indagato il ruolo di vari parametri per la valutazione del rischio cardiovascolare. Le indicazioni più valide in merito scaturiscono dal celeberrimo "*Framingham Heart Study*". Lo studio, originariamente concepito nel 1948, ha avuto come pietre miliari il riconoscimento, quali importanti fattori di rischio cardiovascolare, del fumo di sigaretta (1960), l'ipercolesterolemia e l'ipertensione (1961), l'obesità e l'inattività fisica (1967), il diabete (1974), la menopausa (1976), elevati livelli di colesterolo LDL e bassi valori di colesterolo HDL (1977), il fibrinogeno (1987), l'iperomocisteinemia (1990), aumentati livelli di lipoproteina(a) (1994), il fenotipo della apolipoproteina E (1995), i polimorfismi dell'enzima ACE (1998). Malgrado queste convincenti evidenze cliniche, è tuttavia maturata la convinzione che i tradizionali indicatori non consentissero una stima accurata del rischio nel singolo paziente. E' stato ad esempio dimostrato che la misurazione del colesterolo totale non ha un valore assoluto, giacché la sua misurazione esprime una stima del colesterolo veicolato non solo dalle lipoproteine tradizionalmente aterogene, quali lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), bassa (LDL) ed intermedia (IDL), ma anche d'altre frazioni lipidiche che esercitano ruoli e funzioni differenti. Per questo motivo, nel 1999, una commissione congiunta tra l'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC), ha emanato nuove linee guida per la valutazione del rischio cardiovascolare utilizzando un algoritmo multiparametrico, nel quale i fattori di rischio sono suddivisi tra maggiori, condizionali e predisponenti (Tabella I)².

Scopo primario della prevenzione è d'intervenire efficacemente nel ridurre l'impatto sulla salute dei fattori di rischio maggiori. Ogni singolo fattore di rischio maggiore, non trattato, ha l'effetto di condizionare pesantemente lo sviluppo d'eventi

cardiovascolari sfavorevoli. D'altronde, un'accurata e completa valutazione del rischio, basato sulla presenza di molteplici variabili, consente di:

- a) identificare pazienti a rischio maggiore che possano beneficiare di misure terapeutiche o preventive più aggressive;
- b) motivare i pazienti ad aderire a terapie che possano influenzare consistentemente l'*outcome*;
- c) attenuare, ove possibile, il rischio relativo del paziente intervenendo sui fattori maggiormente modificabili (ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta).

Per questo ultimo aspetto, l'Adult Treatment Panel Report (ATP II), emanato dal National Cholesterol Education Program (NCEP) e prontamente mutuato dal sesto rapporto del Joint National Committee (JNC VI) del National High Blood Pressure Education Program, dall'American Diabetes Association (ADA) e dalle linee guide correnti di AHA e ACC, contiene indicazioni molto precise sulle azioni correttive più indicate per modificare il rischio cardiovascolare dei pazienti^{3,4}. Tutti questi documenti spingono in un'unica, innovativa direzione, cioè il bilanciamento delle azioni correttive basato sul rischio individuale del paziente. Se operare mediante modelli più plastici e gradualisti, senza quindi utilizzare una mera sommatoria di variabili categoriche (positivo/negativo), presenta l'inevitabile complicazione di rendere meno semplice ed immediata l'analisi statistica, d'altronde offre un risultato finale più completo ed accurato. Volendo procedere oltre, la formulazione d'algoritmi più ampi e comprensivi, includendo parametri meno tradizionali e solidi, consente di stimare ancor più accuratamente il rischio individuale. In ambito lipidico, i cosiddetti "parametri non tradizionali" che sembrano possedere maggior potere predittivo sono il colesterolo non-HDL, il rapporto colesterolo totale/HDL colesterolo, l'indice aterogenico del plasma (IAP), la lipoproteina[a] (Lp[a]), i trigliceridi, il fenotipo delle LDL.

Parametri lipidici tradizionali e maggiori per la stima del rischio cardiovascolare

Poiché le evidenze cliniche sono ormai consolidate, è inutile dilungarsi nella trattazione dei parametri lipidici tradizionali e maggiori per la stima del rischio cardiovascolare. L'incessante bombardamento cui siamo quotidianamente sottoposti ad opera delle riviste scientifiche e dei *media*, ha diffuso ormai universalmente la convinzione che una riduzione del rischio cardiovascolare non può attuarsi senza intervenire preventivamente abbassando i valori del colesterolo LDL ed elevando quelli del colesterolo HDL. Nondimeno, ciò che tuttora manca è l'accordo definitivo ed universale sui valori target da raggiungere per i suddetti parametri. Le linee guida basate sull'evidenza hanno suggerito nel corso degli anni diversi obiettivi in tema di prevenzione primaria e secondaria. Le linee guida del NCEP, contenute nel più recente Adult Treatment Panel III, raccomandano un valore ottimale per il colesterolo LDL <160 mg/dL in pazienti con meno di 2 fattori di rischio, <130 mg/dL in pazienti con due o più fattori di rischio ed un rischio globale a 10 anni inferiore o uguale al 20% e <100 mg/dL in pazienti in prevenzione secondaria (malattia coronarica accertata, altre forme cliniche di malattia aterosclerotica, diabete mellito, sindrome metabolica o pazienti con rischio a 10 anni superiore al 20%)³. Sfortunatamente, nella pratica clinica, questi valori rappresentano un obiettivo difficilmente raggiungibile, anche con terapie parti-

colarmente aggressive. E' evidenza consolidata che solo il 10% dei pazienti in prevenzione secondaria presenta LDL colesterolo al di sotto di questo valore⁵. Il recente riscontro che l'abbassamento dei valori al di sotto di 70 mg/dL (1.8 mmol/L) mediante terapia con statine può ulteriormente abbattere l'insorgenza di eventi cardiovascolari (2.7 *versus* 4.0 eventi per 100 persone/anno; $P = 0.008$), apre nuovi scenari in tema di prevenzione^{6,7}, ma si scontra di fatto ancora più aspramente con la difficoltà di raggiungere questo obiettivo. Il secondo target maggiore del NCEP è il colesterolo HDL. In questo caso, tuttavia, l'opera preventiva si scontra ancora più aspramente con l'evidenza che difficilmente i valori plasmatici di HDL colesterolo possono essere modificati, poiché geneticamente predeterminati. Solo alcuni interventi dietetici e l'attività fisica sembrano essere oggi le variabili che più di altre possono influenzare positivamente l'andamento di questa variabile nella popolazione. Il più recente target proposto dal NCEP per il valore di HDL colesterolo è >40 mg/dL³.

Il colesterolo non-HDL

Alcuni studi clinici hanno recentemente suggerito che la misurazione del colesterolo non-HDL, che riflette il colesterolo totale meno il colesterolo HDL possa essere un parametro più efficace rispetto al colesterolo totale o allo stesso colesterolo LDL per la valutazione del rischio cardiovascolare combinato. In pratica il colesterolo non-HDL esprime non solo il colesterolo tradizionalmente incluso nella formula di Friedewald e quindi contenuto nelle LDL, Lp(a) ed IDL⁸, ma anche quello contenuto in altre particelle potenzialmente aterogene, come VLDL, chilomicroni e *remnants*^{9,10}. I livelli di colesterolo non-HDL correlano da vicino con quelli del colesterolo LDL, soprattutto nei pazienti normotrigliceridemicici. In sintesi, tutte le particelle lipoproteiche contenenti apolipoproteina B (apo B) sono incluse nel computo, conferendo a questa stima una maggiore correlazione con i livelli plasmatici di apo B e con il rischio cardiovascolare rispetto alla determinazione del colesterolo LDL. Quest'evidenza è stata recentemente mutuata dal NCEP, il quale suggerisce di adottare questo parametro nel diabete o nei pazienti diabetici con sindrome metabolica. L'Adult Treatment Panel (ATP-III) suggerisce un target terapeutico per il colesterolo non-HDL di 30 mg/dL superiore rispetto a quello per il colesterolo-LDL, e quindi in genere <130 mg/dL. Il rationale di questo suggerimento deriva soprattutto dalla variabilità biologica dei principali parametri lipidici, che riduce considerevolmente l'accuratezza della stratificazione del rischio.

L'indice aterogenico del plasma (IAP)

L'IAP o *atherogenic index*, calcolato con la formula $\log(\text{trigliceridi}/\text{HDL-colesterolo})$, appare oggi un valido parametro predittivo di rischio cardiovascolare, soprattutto in categorie selezionate di pazienti, come i diabetici¹¹. La sua applicazione nella pratica clinica è rivolta soprattutto a valutare l'effetto d'interventi dietetici o terapeutici volti ad ottimizzare il profilo lipidico di popolazioni a rischio maggiore d'eventi cardiovascolari, ma può trovare valida applicazione anche nella prevenzione primaria. Il costo praticamente irrisorio (si tratta di una semplice formula di calcolo, dedotta da due comuni parametri biochimici) ed i potenziali risvolti clinici, suggeriscono una maggiore diffusione di quest'indice nella popolazione generale.

Fenotipo delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

I benefici derivanti dalla riduzione della colesterolemia totale, ed in particolare del colesterolo LDL sono ormai assodati. Nondimeno, gli interventi terapeutici, oggi estremamente efficaci, devono tenere in considerazione l'eterogeneità delle LDL, aspetto ormai noto da decenni. Le LDL caratterizzate di dimensioni minori e densità maggiore (comunemente note come "fenotipo B") appaiono più aterogene rispetto a quelle di dimensioni maggiori e minore densità ("fenotipo A"), poiché verosimilmente contenenti una maggiore quantità di colesterolo e dotate di più spiccata tendenza all'ossidazione *in vitro* ed *in vivo*. Le particelle appartenenti al fenotipo B appaiono inoltre più eterogenee nel contenuto in apolipoproteine. Accanto alla ben nota apo B100, esse sono infatti caratterizzate dalla presenza di apo C-II, apo C-III, ed apo E^{12,13}. Circa il 90% della popolazione presenta un fenotipo ben definito di LDL ("A" o "B"), mentre una minoranza può presentare una discreta sovrapposizione. L'eterogeneità delle LDL è caratterizzata da molteplici variabili chimico-fisiche, tra le quali dimensioni, densità e composizione proteica e lipidica. Le tecniche analitiche oggi disponibili per l'analisi fenotipica delle LDL si basano essenzialmente su elettroforesi a gradiente in condizioni non-denaturanti. In alternativa, una classificazione più accurata, ma per ovvi motivi più complessa, costosa ed indagine, può essere ottenuta mediante tecniche in cromatografia liquida (HPLC) e gel filtrazione, risonanza magnetica nucleare o spettroscopia di massa. Infine, è possibile ottenere una classificazione molto precisa mediante la consueta tecnica basata sulla ultracentrifuga. Molti studi retrospettivi hanno riportato differenze nella dimensione, densità e composizione delle LDL tra pazienti con malattie cardiovascolari e controlli sani. Più recenti studi prospettici hanno confermato queste osservazioni, conferendo alla presenza del fenotipo B delle LDL un rischio relativo per malattia coronarica di quasi 3 volte superiore rispetto alla presenza del fenotipo A¹³.

LDL ossidate

Da oltre 20 anni è noto che lo stress ossidativo, in particolare l'ossidazione delle LDL, può influenzare lo sviluppo della malattia aterosclerotica e che alcuni marcatori di ossidazione delle LDL (LDL ossidate circolanti, autoanticorpi anti-LDL ossidate) potrebbero essere utili nel valutare il rischio di sviluppo di patologia nei pazienti¹⁴. La frequente associazione tra LDL ossidate, aterosclerosi subclinica e marcatori della flogosi (soprattutto proteina C reattiva, TNF-alfa ed IL-6), contribuisce a rafforzare il convincimento che la modificazione ossidativa delle lipoproteine possa contribuire alla progressione delle primitive lesioni aterosclerotiche. Il nesso di causalità tra LDL ossidate ed aterogenesi è tuttora in discussione. Si suppone che le alterazioni biochimiche di lipidi e proteine che contraddistinguono le lipoproteine ossidate, possano generare considerevoli modificazioni strutturali, alterando il potenziale di legame ai recettori, fenomeno condiviso con le lipoproteine acetilate. Su questa premessa, le lipoproteine ossidate seguirebbero vie metaboliche alternative, che presuppongono recettori diversi dal tradizionale recettore LDL, e che sono maggiormente coinvolti nella promozione dell'aterogenesi¹³. E' stato suggerito che la misurazione degli anticorpi anti-LDL ossidate potrebbe rappresentare un utile indicatore dell'ossidazione lipoproteica *in vivo*, ma gli studi clinici in proposito, così come quelli relativi al significato delle

stesse LDL ossidate, sono ancora pochi e di limitato valore clinico. Anche l'evidenza che le terapie antiossidanti non influenzano sostanzialmente la progressione della malattia aterosclerotica limitano per ora il significato clinico di questi parametri.

Trigliceridi e lipoproteine ricche in trigliceridi

Malgrado l'effetto dell'ipertrigliceridemia sul rischio cardiovascolare sia stato a lungo oggetto di accesi dibattiti, evidenze cliniche che supportino il valore prognostico di questa frazione lipidica stanno ultimamente guadagnando maggiore credibilità. Una recente metanalisi, che ha incluso oltre 17 studi clinici prospettici, ha confermato il ruolo dell'ipertrigliceridemia come fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari¹⁵. Dati aggiuntivi prodotti dal *Münster Heart Study* (PROCAM) e *Caerphilly Heart Disease Study*, hanno confermato l'associazione tra trigliceridi e malattia coronarica, indipendentemente dalla presenza d'ipercolesterolemia e bassi valori di HDL colesterolo^{16,17}. Nondimeno, mancano ad oggi evidenze cliniche definitive relative all'efficacia di terapie ipolipemizzanti sulla riduzione a medio/breve termine del rischio, soprattutto poiché l'effetto dei farmaci più recenti introdotti per la riduzione dei trigliceridi difficilmente può essere dissociato da quello su altre frazioni lipidiche e lipoproteiche. Malgrado il "PROCAM score" includa correntemente i trigliceridi come fattore di rischio maggiore ed indipendente, questa novità non è stata ancora mutuata dalle linee guida del NCEP. Ciononostante, l'ATP III pone oggi maggior risalto all'ipertrigliceridemia, riconosciuta però come marcatore d'aumentati livelli di lipoproteine ricche in trigliceridi e d'altri fattori di rischio che caratterizzano la sindrome metabolica. Su questa base, le attuali linee guida del NCEP, contenute nel recente ATP III, indicano come desiderabile una concentrazione plasmatica di trigliceridi <150 mg/dL (<1.7 mmol/L).

Le lipoproteine ricche in trigliceridi contengono un numero considerevole di particelle lipoproteiche nascenti o modificate. La capacità di penetrare nel sottoendotelio, veicolando una consistente quantità di lipidi aterogeni in sede di danno endoteliale sembra essere inversamente correlata alla dimensione delle particelle. Pertanto, mentre VLDL e chilomicroni, a causa delle considerevoli dimensioni, non sono in grado di attraversare la membrana basale, IDL ed LDL penetrano più facilmente ed ivi si accumulano. Dati recenti sembrano indicare una relazione diretta tra piccole VLDL/IDL ed aterogenesi. Lipoproteine *remnant*, originate dal metabolismo di VLDL e chilomicroni (soprattutto sottoclassi lipoproteiche LP-B:C, LPB:C:E, e LP-A-II:B:C:D:E) sembrano partecipare attivamente alla genesi delle lesioni aterosclerotiche. A tale proposito, il recente "*Monitored Atherosclerosis Regression Study*" (MARS), ha evidenziato una significativa correlazione tra lipoproteine ricche in trigliceridi e stenosi coronarica¹⁷, dati confermati dagli studi prospettici "*Etude Cas Tenois sur Infarctus du Myocarde*" (ECTIM), e "*Cholesterol and Recurrent Events*" (CARE). In entrambi i casi, le lipoproteine contenenti trigliceridi appaiono dotate di maggiore potere predittivo rispetto agli stessi trigliceridi^{18,19}.

Lipoproteina[a]

La Lp[a] è stata per molti anni un "oggetto misterioso" nella patogenesi delle malattie cardiovascolari. Sin dalla sua scoper-

ta, nel lontano 1960, gli sforzi volti alla sua caratterizzazione ed alla definizione del suo ruolo in ambito cardiovascolare si sono succeduti con alterni successi. Dopo quasi 40 anni, è possibile finalmente definire con maggiore precisione il ruolo ed il peso di questa seducente lipoproteina nella genesi delle malattie cardiovascolari²⁰. Lp[a] può essere ragionevolmente definita una "variante genetica" delle LDL. Lp[a] differisce dalle LDL poiché in essa è presente, legata mediante un singolo ponte disolfuro all'apo B100, l'apolipoproteina[a] (apo[a]). Apo[a] non può e non deve essere considerata alla stregua delle consuete apolipoproteine, giacché per caratteristiche chimico-fisiche e ruolo essa ne differisce sostanzialmente. La struttura di apo[a] è molto complessa, ed in parte assimilabile a quella di altre proteine appartenenti al sistema fibrinolitico e della coagulazione. Essa è infatti caratterizzata da un dominio proteasico inattivo omologo a quello del plasminogeno e contiene una serie di domini intramolecolari ripetuti a struttura molto conservata, denominati *kringle domains*. I *kringle*, espressione mutuata per analogia strutturale da un tipico dolcetto danese, sono sequenze che si ripetono nell'ambito della molecola da 13 ad oltre 48 volte e che conferiscono ad apo[a] una considerevole eterogeneità strutturale, tanto che i polimorfismi dimensionali identificati sono oggi oltre 30 e rappresentano pressoché interamente la sostanziale eterogeneità dimensionale della molecola (le isoforme variano in peso da 300 ad oltre 800 kDa). La presenza di apo[a] in Lp[a], conferisce a quest'affascinante lipoproteina caratteristiche metaboliche uniche e sostanzialmente differenti da quelle delle tradizionali LDL. In effetti, essa, pur condividendo la sintesi epatica, è in parte metabolizzata dai reni. Inoltre, l'interferenza sterica derivante dall'apo[a], modifica considerevolmente il legame ai tradizionali recettori LDL, indirizzando la particella ad una via catabolica alternativa e molto più nociva. Infatti, Lp[a] è degradata prevalentemente ad opera di recettori cellulari alternativi, tra i quali lo *scavenger receptor*, l'*LDL receptor related protein* o il recettore per le lipoproteine ricche in trigliceridi, entrando così un metabolismo scarsamente controllato o regolabile, che ne giustifica il considerevole accumulo in sede di danno endoteliale. Nella parete delle arterie, Lp[a] è poi in grado di promuovere la crescita e la differenziazione delle cellule muscolari lisce ed endoteliali, aggravando e precipitando il danno in sede di placca. Infine, l'omologia strutturale con il plasminogeno, conferisce alla molecola inaspettate doti antifibrinolitiche, che aggravano enormemente il danno ischemico a seguito d'ulcerazione, rottura e trombosi di placca²⁰.

Il ruolo di Lp[a] nella genesi delle malattie cardiovascolari è oggi assodato e riconosciuto pressoché universalmente²¹. Rimangono, tuttavia, forti perplessità sull'ideale collocazione in ambito di stima del rischio individuale. Malgrado l'intrinseco potenziale aterogeno di Lp[a] sia forse superiore a quello delle LDL tradizionali, la sua minor concentrazione plasmatica ne limita il potere predittivo in termini generali. Nella pratica clinica, il suo potenziale aterogeno sembra attuarsi solo quando presente in elevata quantità nel plasma ed in associazione ad altri potenti fattori di rischio, quali LDL ed omocisteina. Proprio in associazione a quest'ultimo aminoacido solforato Lp[a] sembra esercitare i danni maggiori a livello endoteliale, tanto che è stata supposta, ma non ancora universalmente riconosciuta, la partecipazione alla genesi d'eventi occlusivi di natura trombotica in situazioni differenti dalla trombosi arte-

Tabella I. Criteri di rischio cardiovascolare definiti dalla Commissione congiunta AHA/ACC.

<p>Fattori maggiori ed indipendenti di rischio</p> <ul style="list-style-type: none"> Fumo di sigaretta Iperensione arteriosa Aumentati livelli di colesterolo totale e LDL Bassi livelli di colesterolo HDL Diabete mellito Età avanzata
<p>Fattori di rischio predisponenti</p> <ul style="list-style-type: none"> Obesità ed obesità addominale Inattività fisica Storia familiare di ischemia coronarica precoce Caratteristiche etniche Fattori psicosociali
<p>Fattori di rischio condizionali</p> <ul style="list-style-type: none"> Ipertrigliceridemia Fenotipo delle LDL piccole e dense Iperomocisteinemia Aumentati livelli di lipoproteina(a) Fattori protrombotici (fibrinogeno) Marcatori infiammatori (Proteina C Reattiva)

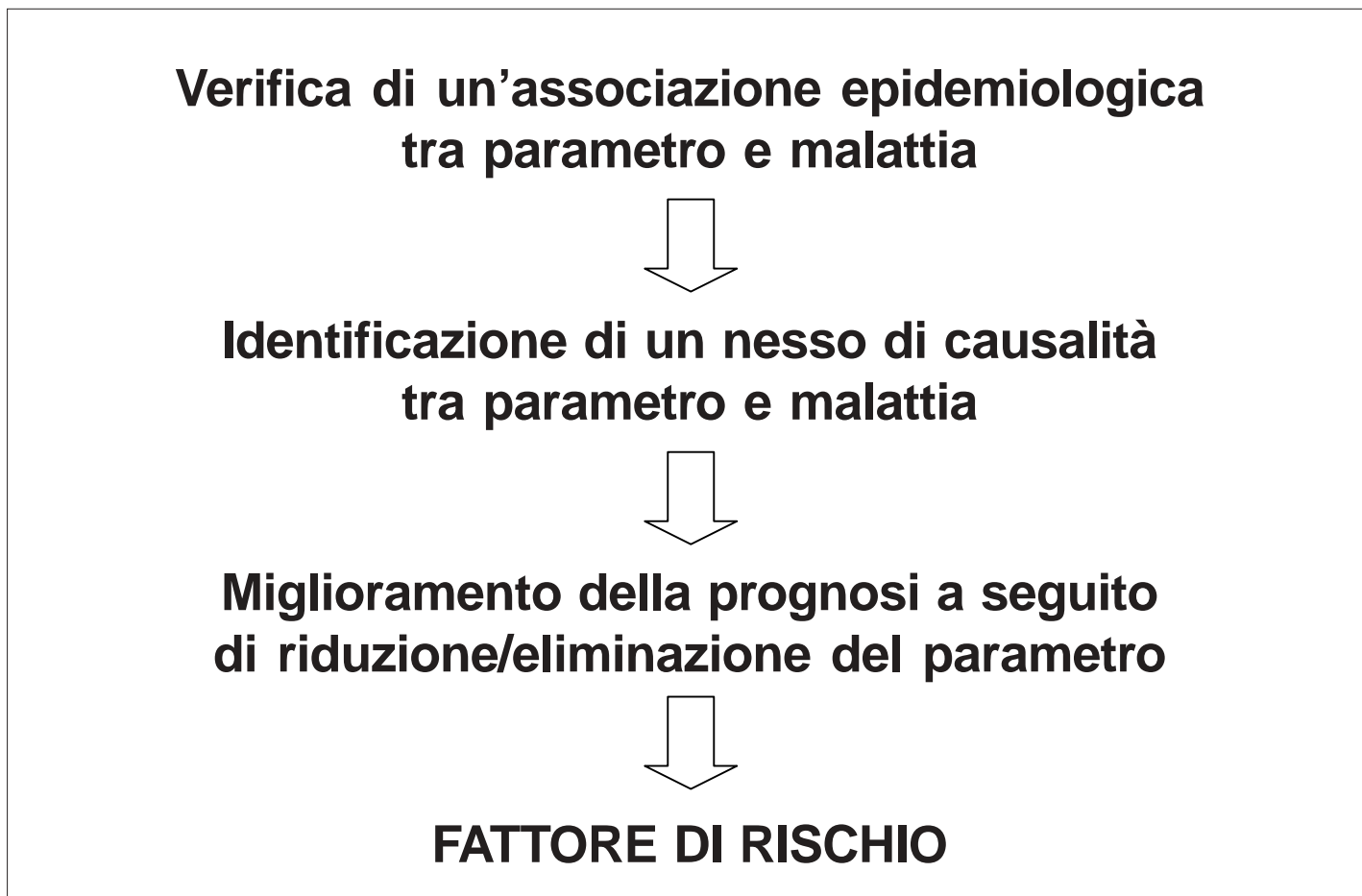
riosa su base aterosclerotica (tromboembolismo venoso, trombosi in sedi atipiche, restenosi di procedure chirurgiche di rivascularizzazione)^{20,21}. La sua determinazione sembrerebbe quindi consigliabile solo in situazioni cliniche definite e rispettando criteri analitici ben definiti. I progressi della biotecnologia hanno oggi consentito di utilizzare tecniche molto versatili, rapide, economiche e completamente automatizzate (soprattutto dosaggi immunonefelometrici ed immunoturbidimetrici), anche se tuttora influenzate dall'eterogeneità strutturale della molecola.

Conclusioni

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente promosso alcuni ampi studi epidemiologici, tra i quali il "*MONICA project*", al fine di valutare l'evoluzione della prevalenza delle malattie cardiovascolari, in associazione soprattutto all'impatto dei fattori di rischio tradizionali²³. L'aterosclerosi è una patologia multifattoriale. Malgrado il ruolo di fattori di rischio tradizionali, quali età, sesso, ipertensione, fumo di sigaretta, LDL ed HDL colesterolo sia ormai assodato, nel corso degli ultimi decenni molti progressi sono stati compiuti per ottenere una valutazione più accurata del rischio cardiovascolare. Una maggiore comprensione del potenziale aterogeno dei parametri tradizionali di rischio è stata accompagnata dalla consistente evidenza che l'associazione di più parametri nella definizione di un protocollo individualizzato consente una maggiore precisione ed accuratezza nella stima, con ricadute pratiche più efficienti nell'opera di prevenzione e terapia. Numerosi fattori di rischio emergenti, tra i quali Lp[a], fenotipo delle LDL, lipoproteine ricche in trigliceridi, sono stati oggetto di ricerche cliniche approfondite, che aprono nuovi scenari nella comprensione dell'aterogenesi e delle sue complicità²⁴. Ad oggi non esiste ancora un accordo universale sulla gestione dei pazienti con fattori di rischio non tradizionali in una sorta di *continuum* vecchio/nuovo (Tabella II). Sussistono, poi, controversie sull'inclusione di questi parametri

Tabella II. Fattori di rischio per la malattie cardiovascolari.

Vecchi	Vecchi/Nuovi	Nuovi
Sesso (maschile > femminile)	Iperensione arteriosa	Apo B ed Apo A
Età	Sindrome metabolica	Ipertrigliceridemia (>150 mg/dL) Lipoproteine ricche in trigliceridi
Storia familiare	Diabete mellito Intolleranza glucidica (>110 mg/dL)	
Colesterolo totale (>200 mg/dL) Colesterolo LDL (>100 mg/dL)		Fenotipo "B" delle LDL LDL ossidate Anticorpi anti-LDL ossidate
Colesterolo HDL (<40 mg/dL)	Colesterolo HDL (<50 mg/dL) nelle donne	Lipoproteina[a] (>300 mg/L)
Iperensione (>130/85 mmHg)		Omocisteina >15 µmol/L
Fumo di sigaretta		Proteina C Reattiva (>3 mg/L)
Obesità	Obesità addominale (>102 cm uomini; > 88 cm donne)	

Figura 1. Criteri per la definizione dei fattori di rischio.

nell'ambito degli algoritmi per la stima del rischio individuale e sugli interventi terapeutici destinati ai pazienti in cui essi siano presenti. Nondimeno, è auspicabile che la ricerca in materia possa continuare, al fine di ottimizzare la gestione dei pazienti, migliorandone l'*outcome*.

Bibliografia

- Zarifis JH. Atherosclerosis, thrombosis, and inflammatory risk factors, from history and the laboratory to real life. *European Heart Journal* 2005; 26:317-8.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-92.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, *et al*. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106:388-91.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG *et al*. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, *et al*. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-60.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, *et al*. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-8.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18:499-502.
- Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998; 81:26B-31B.
- Bittner V. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol: An Alternate Target for Lipid-Lowering Therapy. *Prev Cardiol* 2004; 7:122-6.
- Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004; 50:1113-5.
- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:2-7.
- Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109; 15-9.
- Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:3883-7.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179-84.
- Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Thomas HF, Bainton D, Elwood PC, *et al*. Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease? Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1340-5.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, LaBree L, *et al*. Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994; 90:42-9.
- Luc G, Fievet C, Arveiler D, Evans AE, Bard JM, Cambien F, *et al*. Apolipoproteins C-III and E in apoB and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas Temoins sur Infarctus du Myocarde*. *J Lipid Res* 1996; 37:508-17.
- Sacks FM, Alaupovic P, Moyer LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, *et al*. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000; 102:1886-92.
- Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): an emerging cardiovascular risk factor. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40:1-42.
- Lippi G, Arosio E, Prior M, Guidi G. Biochemical risk factors for cardiovascular disease in an aged male population: emerging vascular pathogens. *Angiology* 2001; 52:681-7.
- Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): atherogenesis linked to thrombosis and inflammation at last? *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1326.
- Yarnell J, McCrum E, Rumley A, Patterson C, Salomaa V, Lowe G, *et al*. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study. *Eur Heart J* 2005; 26:332-42.
- Lippi G, Guidi G. Risk factors for cardiovascular disease. *CMAJ* 2002; 166:710.