Apolipoproteina B e rischio cardiovascolare: la posizione del Working Group on Best Practices della Divisione Lipoproteine e Malattie Vascolari dell'American Association for Clinical Chemistry (AACC)*

John H. Contois[1], Joseph P. McConnell[2], Amar A. Sethi[3], Gyorgy Csako[3], Sridevi Devaraj[4], Daniel M. Hoefner[5], G. Russell Warnick[6]

[1]Maine Standards Company, Windham, ME
[2]Mayo Clinic, Rochester, MN
[3]National Institutes of Health, Bethesda, MD
[4]UC Davis Medical Center, Sacramento, CA
[5]Marshfield Clinic, Marshfield, WI
[6]Berkeley HeartLab Inc, Alameda, CA

Traduzione a cura di Maria Stella Graziani

ABSTRACT

Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. LDL cholesterol (LDL-C) has been the cornerstone measurement for assessing cardiovascular risk for nearly 20 years. Recent data demonstrate that apolipoprotein B (apo B) is a better measure of circulating LDL particle number (LDL-P) concentration and is a more reliable indicator of risk than LDL-C, and there is growing support for the idea that addition of apo B measurement to the routine lipid panel for assessing and monitoring patients at risk for cardiovascular disease would enhance patient management. In this report, we review the studies of apo B and LDL-P reported to date, discuss potential advantages of their measurement over that of LDL-C, and present information related to standardization. In line with recently adopted Canadian guidelines, the addition of apo B represents a logical next step to National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) and other guidelines in the US. Considering that it has taken years to educate physicians and patients regarding the use of LDL-C, changing perceptions and practices will not be easy. Thus, it appears prudent to consider using apo B along with LDL-C to assess LDL-related risk for an interim period until the superiority of apo B is generally recognized.

INTRODUZIONE

La misura del colesterolo LDL (LDL-C) è il caposaldo della valutazione del rischio cardiovascolare e per la verifica della efficacia della terapia da quasi due decenni. Quando le lipoproteine furono identificate verso la metà del secolo scorso, esse venivano comunemente quantificate misurando il loro contenuto in colesterolo (1). Più tardi, quando i costituenti proteici della lipoproteina vennero riconosciuti e caratterizzati, si raggiunse gradualmente la convinzione che, essendovi una sola molecola di apolipoproteina B (apo B) per particella LDL, questa fosse un indicatore più rappresentativo della concentrazione delle LDL. Ciononostante, nella gran parte degli studi di popolazione e di intervento, le LDL sono state misurate in termini di colesterolo. Di conseguenza, da quando le linee guida sono state sviluppate e promulgate, la caratterizzazione dei pazienti e il loro trattamento hanno continuato ad essere basati essenzialmente sul LDL-C. Recentemente, man mano che sono diventati disponibili saggi immunologici di buona qualità per la misura di apo B, un crescente numero di studi ha iniziato ad includere entrambi sia apo B che LDL-C.

Si è andato sviluppando un acceso dibattito sui relativi vantaggi di misurare le LDL in termini di contenuto in colesterolo o di numero di particelle (come accade quando si utilizza la misura di apo B) allo scopo di accertare il rischio o monitorare la terapia. La risonanza magnetica nucleare (RMN) ha, più recentemente, introdotto un nuovo modo di quantificare il numero di particelle LDL

Questo articolo è stato tradotto con il permesso dell'American Association for Clinical Chemistry (AACC). AACC non è responsabile della correttezza della traduzione. Le opinioni presentate sono esclusivamente quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'AACC o di Clinical Chemistry. Tradotto da Clin Chem 2009;55:407-19 su permesso dell'Editore.
Copyright originale © 2009 American Association for Clinical Chemistry, Inc. In caso di citazione dell'articolo, riferirsi alla pubblicazione originale in Clinical Chemistry.

(LDL-P) (2). I risultati degli studi prospettici generalmente depongono per la superiorità di apo B o di LDL-P sul LDL-C per l'accertamento del rischio, confermando così che l'aggiunta della misura di apo B agli usuali parametri lipidici potrebbe portare a migliorare la gestione del paziente. Questa posizione è stata espressa in una recente rassegna nella quale un gruppo di esperti ha concluso che il rischio cardiovascolare è più correlato al numero di particelle aterogeniche circolanti che al contenuto in colesterolo delle lipoproteine (3). Inoltre, un documento di consenso dell'"American Diabetes Association" e dell'"American College of Cardiology" ha consigliato la misura di apo B con metodi standardizzati nei pazienti con sindrome metabolica, in modo particolare per verificare l'efficacia della terapia (4). Tale approccio è in linea con le linee guida già adottate in Canada (5).

E' necessario d'altronde considerare che sia i medici che i pazienti conoscono e considerano il LDL-C come colesterolo "cattivo". Modificare la pratica corrente sostituendo il LDL-C con apo B potrebbe allora richiedere uno sforzo educativo importante con il rischio inoltre di creare confusione. Esiste quindi la possibilità di un conflitto tra avere a disposizione un potere predittivo superiore alla misura del LDL-C e la possibilità di complicare gli interventi tesi a migliorare il rischio associato alle LDL.

In questo articolo sono passati in rassegna gli studi disponibili su apo B e LDL-P e discussi i vantaggi potenziali della loro misura rispetto a quella del LDL-C, inclusi i problemi di standardizzazione della misura. Alla luce delle crescenti evidenze, i membri di questo gruppo di lavoro della Divisione "Lipoproteine e Malattie Vascolari" della AACC ritengono che sia giunto il momento di includere nelle linee guida l'apo B e le altre misure alternative della concentrazione delle LDL-P, piuttosto che continuare a focalizzare l'attenzione solamente sul LDL-C.

LIPOPROTEINE CONTENENTI APO B E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

E' evidente che un aumento della concentrazione sierica di apo B è un importante fattore di rischio per malattia coronarica (CHD). Apo B è una componente di tutte le particelle aterogeniche o potenzialmente aterogeniche, incluse le VLDL, le lipoproteine a densità intermedia (IDL), le LDL e la lipoproteina(a) [Lp(a)], nelle quali ogni particella lipoproteica contiene una molecola di apo B. Apo B, quindi, fornisce una misura diretta del numero di lipoproteine aterogeniche in circolo. Anche nei pazienti ipertrigliceridemici, la maggior parte dell'apo B plasmatica è associata alle LDL, rendendo così questa apoproteina un buon surrogato della concentrazione delle LDL-P (6). Le lipoproteine contenenti apo B più grandi possono essere meno aterogeniche delle lipoproteine LDL che hanno dimensioni minori, suggerendo così che la misura specifica dell'apo B contenuta nelle LDL potrebbe essere un predittore migliore rispetto alla misura dell'apo B totale, sebbene questo non sia stato ancora dimostrato in modo conclusivo (7-11).

Le particelle LDL, non il solo LDL-C, giocano un ruolo centrale nell'aterogenesi. Il processo iniziale è la ritenzione subendoteliale delle lipoproteine contenenti apo B (12). Le particelle LDL si muovono poi verso l'intima delle arterie attraverso un processo determinato dal gradiente di concentrazione; la velocità di questa diffusione passiva perciò aumenta quando la concentrazione delle LDL circolanti è più elevata (13). Una volta all'interno dell'intima, le particelle LDL si legano ai proteoglicani; ha inizio quindi un processo durante il quale le LDL vengono ossidate o modificate e sono poi catturate dai monociti o dai macrofagi a formare le cellule schiumose (14). Le molecole di colesterolo contenute nelle LDL sono i "passeggeri", ma è la particella nel suo complesso a guidare il processo aterosclerotico.

La colesterolemia è servita come utile surrogato per la stima del rischio associato alle LDL, ma la concentrazione di LDL-C può variare di molto tra individui con la medesima concentrazione di LDL (2, 15). Il contenuto di LDL-C non riflette la concentrazione di particelle LDL in quanto durante il metabolismo lipoproteico vengono modificate sia la dimensione delle lipoproteine che la loro composizione lipidica. La quantità relativa di colesterolo e trigliceridi nelle LDL può variare di molto tra individui. In uno studio di 118 soggetti sani (maschi e femmine), il rapporto tra colesterolo e trigliceridi nelle LDL variava da 1,8 a 11,5 (16). La maggioranza dei soggetti aveva grandi LDL, con un rapporto colesterolo/trigliceridi >4. Tuttavia, il 21% dei soggetti aveva LDL con scarso contenuto in colesterolo, che presentavano un rapporto colesterolo/trigliceridi <4, dimostrando così che anche una misura accurata di LDL-C può sottostimare la concentrazione delle LDL e presumibilmente anche il rischio di CHD.

Numerosi studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che sia apo B che LDL-P sono predittori significativi di CHD. La misura di apo B o LDL-P per l'accertamento del rischio di CHD è specialmente importante nell'ampio (e rapidamente crescente) sottogruppo di popolazione con diabete o con le caratteristiche della sindrome metabolica. I diabetici o i soggetti con sindrome metabolica tendono ad avere un aumentato numero di LDL piccole e dense, ma una concentrazione di LDL-C relativamente normale. Considerato che la terapia con gli inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi riduce il LDL-C in misura maggiore che non le LDL (17), apo B o LDL-P sembrano fornire, rispetto alla misura di LDL-C, una migliore stima del rischio residuo dopo trattamento (18).

STRUTTURA E FUNZIONE DELL'APO B

Le apolipoproteine, la componente proteica delle lipoproteine, hanno tre funzioni principali (19, 20): 1) sono coinvolte nella modulazione delle attività degli enzimi che agiscono sulle lipoproteine, 2) mantengono l'integrità strutturale del complesso lipoproteico e 3) facilitano l'internalizzazione della lipoproteina agendo come ligandi per specifici recettori della superficie cellulare.

Apo B è una grande glicoproteina anfipatica con due isoforme: apo B-100, che viene sintetizzata negli epatociti, e apo B-48, una versione più corta che pure deriva

dal gene dell'apo B-100 [ma da un trascritto di un RNA messaggero (mRNA) modificato], che è sintetizzata nelle cellule dell'intestino tenue (21). Apo B-48 è la proteina strutturale dei chilomicroni ed è responsabile della loro formazione e secrezione.

Le eliche anfipatiche sono motivi strutturali comuni, che si ritrovano nella maggior parte delle apolipoproteine e permettono alla componente proteica di legare i lipidi e di renderli così solubili nel sangue circolante. I domini di apo B-100 in grado di associare i lipidi consistono di due regioni β-eliche anfipatiche che si alternano con due regioni α-eliche anfipatiche e un terzo dominio ad α-elica ammino (N)-terminale a formare una struttura pentapartita (22).

E' stato dimostrato che i domini all'interno del modello pentapartito sono essenziali per l'assemblaggio della lipoproteina (23). Studi effettuati con apo B mancanti di questo dominio a causa di mutazioni missenso mostrano una secrezione deficitaria di apo B (24, 25). L'interazione con la proteina microsomiale che trasporta i trigliceridi (MPT) risulta inoltre vitale per il legame con i lipidi (26, 27).

GENETICA DELL'APO B

Il gene che codifica per apo B, situato sul braccio corto del cromosoma 2, consiste di 29 esoni. Il gene codifica per apo B-100, con 4536 amminoacidi (550 kDa), e per apo B-48 (265 kDa), per solo metà della lunghezza dell'apo B-100 nativa (28, 29). Per formare apo B-48, il gene per apo B-100 viene trascritto solo per i primi 2152 amminoacidi N-terminali; questa apolipoproteina più piccola è quindi priva della regione carbossi (C)-terminale di legame con il recettore per LDL. Sono stati descritti numerosi polimorfismi comuni del gene apo B, alcuni con effetti variabili sulle concentrazioni plasmatiche dei lipidi (24) ed altri con effetti negativi sulle proprietà di legame con il recettore per LDL (30). I tre polimorfismi più studiati sono T2488T, E4154K e inserzione/delezione del peptide di segnale (SpIns/Del), mancante di 3 amminoacidi. Specifiche metanalisi hanno suggerito che SpIns/Del è il solo polimorfismo di apo B che sia sicuramente associato con rischio aumentato di CHD ed elevate concentrazioni di LDL-C e di apo B (31, 32). Sebbene gli altri due polimorfismi sembrino in grado di modificare le concentrazioni di LDL-C e apo B, essi non modificano in modo significativo il rischio di CHD. Questo è tuttavia in contrasto con un ampio studio che ha dimostrato un rischio di malattia ischemica cerebrovascolare ridotto di 3-5 volte nei portatori omozigoti di E4154K (33). Questi dati suggeriscono l'esistenza di una relazione complessa tra malattia cardiovascolare e le modificazioni nella concentrazione lipidica causate dai polimorfismi di apo B oppure che i polimorfismi conosciuti sono strettamente associati alle regioni del gene apo B causanti malattia (34).

ALTERAZIONI DELL'APO B

Molti disordini lipoproteici sono caratterizzati da elevate concentrazioni plasmatiche di apo B. Apo B governa l'internalizzazione delle LDL da parte del fegato e dei tessuti periferici attraverso la sua interazione con il recettore per LDL. L'ipercolesterolemia familiare (FH) è dovuta ad un difetto del recettore per LDL che impedisce la rimozione delle LDL dal circolo. Un aumentato numero di particelle LDL si ritrova quindi tipicamente nei pazienti FH. Un disordine lipoproteico correlato è il deficit familiare di apo B-100 causato da una mutazione che impedisce il legame della apoproteina al recettore per LDL dando origine ad un fenotipo clinico simile a FH. L'ipercolesterolemia sporadica o poligenica è probabilmente dovuta a produzione di un numero eccessivo di particelle LDL. La dislipidemia più comune sembra essere l'ipertrigliceridemia (HTG) accompagnata da un aumento di LDL-P (e quindi di apo B). HTG senza aumento di LDL-P è probabilmente non aterogenica. Analogamente, gli individui con elevate concentrazioni di Lp(a) possono presentare un aumento di LDL piccole e dense (35).

La dislipidemia più comune e probabilmente sottodiagnosticata, l'ipertrigliceridemia familiare combinata (FCHL), era stata originariamente definita da una concentrazione di colesterolo e/o trigliceridi nel plasma $\geq$95° percentile nei probandi con CHD prematura ed almeno un parente di primo grado affetto. Ricerche successive hanno verificato l'associazione di FCHL con la presenza di LDL piccole e dense e stabilito che la dislipidemia viene diagnosticata più accuratamente se si utilizza un gruppo di esami che includa la misura di apo B (36). Dato che apo B è direttamente coinvolta nei difetti di sintesi o di rimozione delle LDL, ci si aspetta che l'apoproteina giochi un ruolo centrale nella diagnosi e nel monitoraggio di questi disordini.

STUDI PROSPETTICI SU APO B IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Thompson e Danesh (37) hanno effettuato una metanalisi degli studi prospettici che coinvolgono apo B. Risulta chiaro dalla loro analisi che apo B è un significativo predittore di CHD, con un rischio relativo globale del terzile superiore rispetto al terzile inferiore di circa 2,0 (Figura 1). Lo studio AMORIS ("Apolipoprotein-related mortality risk study") è tra quelli più significativi (38). Più di 175.000 soggetti, maschi e femmine con più di 60 anni, erano seguiti per circa 5 anni. Un infarto miocardico (MI) fatale ha riguardato 864 maschi e 359 femmine. Anche dopo aggiustamento per l'età e i fattori di rischio lipidici tradizionali, apo B rimaneva un significativo predittore di MI con un rischio relativo di 1,33 [intervallo di confidenza (CI): 1,17–1,51)] per i maschi e di 1,53 (1,25–1,88) per le femmine a fronte di un aumento pari a 1 DS. Da segnalare che LDL-C si dimostrava un fattore di rischio non significativo per le femmine e solo modestamente associato a MI nei maschi.

Il "Quebec cardiovascular study" ha seguito per 5 anni 2039 maschi con età compresa tra 45 e 76 anni (39). Apo B si è dimostrato un fattore di rischio significativo e indipendente per eventi cardiaci futuri anche dopo aggiusta-

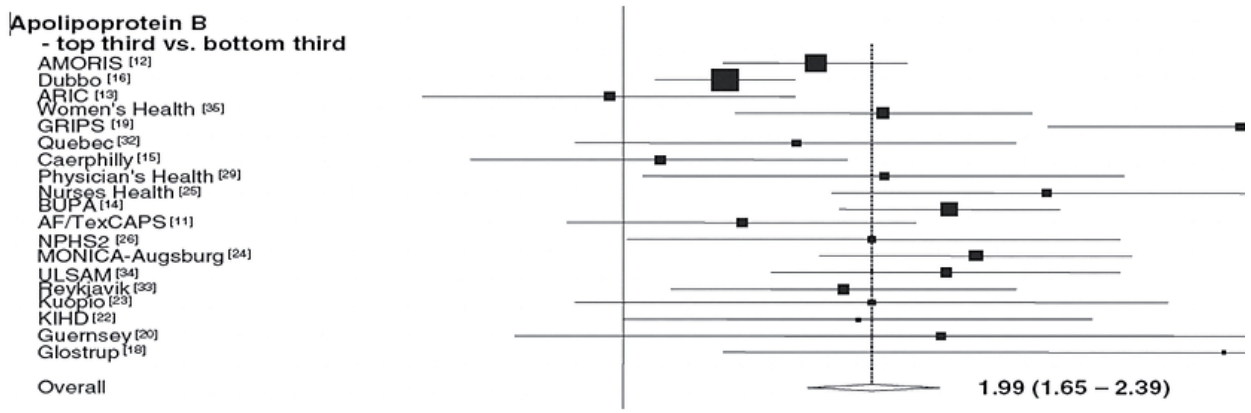


Figura 1
Rischio relativo di malattia coronarica [adattata da Thompson e Danesh (37)].

mento per età, fumo, pressione arteriosa sistolica, diabete e uso di farmaci. Da segnalare che gli investigatori hanno trovato una relazione sinergica tra apo B e il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL (TC/HDL-C). Quando TC/HDL-C era basso, l'aumento della concentrazione di apo B era associato ad un aumento del 60% del rischio di CHD, mentre quando TC/HDL-C era alto l'aumento di apo B era associato con un rischio maggiore di 2,6 volte. Un monitoraggio dei partecipanti al "Quebec cardiovascular study" esteso a 13 anni ha anche dimostrato una simile sinergia tra LDL-C e apo B (40). Tra i maschi con LDL-C aumentato e apo B <1,28 g/L, il rischio relativo per CHD era un modesto 1,5, ma quando LDL-C e apo B erano entrambi aumentati il rischio relativo saliva a 2,2.

Tra i molti studi prospettici pubblicati di prevenzione primaria che prendono in considerazione apo B (38-60), tutti tranne uno hanno dimostrato un'associazione statisticamente significativa con CHD, anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio non lipidici (Tabella 1). Tra i 13 studi di prevenzione primaria che hanno fornito dati anche per LDL-C, solo 9 hanno riportato una correlazione significativa tra LDL-C e CHD sia nei maschi che nelle femmine. Gli studi che hanno preso in considerazione sia apo B che LDL-C hanno tutti dimostrato che apo B era il fattore di rischio principale (Tabella 1).

Gli studi di prevenzione secondaria hanno riportato risultati simili. Nello "Scandinavian simvastatin survival study" (4S), nel "Long-term intervention with pravastatin in ischemic disease" (LIPID) e in altri studi, il valore basale di apo B si è dimostrato un predittore significativo di eventi cardiovascolari ricorrenti (61-65). Nel "Veterans affairs high-density-lipoprotein cholesterol intervention trial" (VAHIT) né apo B né LDL-C erano predittori significativi di eventi ricorrenti; tuttavia i soggetti erano selezionati per valori relativamente bassi di LDL-C (≤140 mg/dL) (66).

Il rischio relativo per CHD riportato nei diversi studi epidemiologici è estremamente variabile e tale variabilità è largamente dipendente dalle variabili lipidiche e lipoproteiche scelte per l'aggiustamento. Il dibattito, quindi, si è focalizzato sugli aspetti statistici piuttosto che sulla plausibilità biologica. Tuttavia, come hanno dimostrato gli studi "Quebec cardiovascular study" e AMORIS, negli studi su larga scala nei quali sono stati impiegati metodi precisi e standardizzati per apo B, il parametro mantiene la significatività statistica anche quando nei modelli di regressione vengono inclusi come covariate le misure di lipidi e lipoproteine tradizionali. Questo risulta evidente anche nell'"Health professionals follow-up study" (58). Quando apo B e LDL-C erano entrambi inclusi simultaneamente nel modello, il rischio relativo rimaneva fortemente associato con apo B, mentre LDL-C e non–HDL-C perdevano la significatività statistica.

Anche le LDL-P sono state misurate in diversi studi prospettici di prevenzione primaria e secondaria (44, 59, 66-70) e i risultati sono coerenti con quelli di apo B (Tabella 2). Le LDL-P risultano costantemente più predittive di LDL-C nel VAHIT (66), nel "Women's health study" (47, 59) e nel "Framingham heart study" (70); in particolare, le LDL-P si sono dimostrate più fortemente predittive degli eventi cardiovascolari degli altri parametri lipidici. Nel "Multi-ethnic study of atherosclerosis" (MESA) le LDL-P sono state associate con aterosclerosi preclinica (spessore dell'intima-media della carotide) anche in soggetti con LDL-C <100 mg/dL (71).

TERAPIE PER LA RIDUZIONE DELLE LDL E RISCHIO CARDIOVASCOLARE RESIDUO

Gli studi di trattamento con statine hanno dimostrato in modo omogeneo una importante riduzione del LDL-C associata a diminuzione del rischio relativo di CHD. Tuttavia, se consideriamo il rischio assoluto, la diminuzione è molto meno marcata (72). Questo ha portato molti esperti a concludere che gli obiettivi terapeutici per LDL-C devono essere ulteriormente abbassati. Per la verifica dell'efficacia della terapia è, tuttavia, possibile che si possa più vantaggiosamente utilizzare la riduzione di apo B o delle LDL-P che quella del LDL-C.

Le statine sono molto efficaci nel ridurre la concentrazione plasmatica di colesterolo perchè agiscono inibendo la HMG-CoA reduttasi, che aumenta l'espressione dei recettori LDL con conseguente aumentata rimo-

Tabella 1
Studi prospettici di apo B: confronto con LDL-C

Studio	Confronto	Apo B	LDL-C	Altre variabili considerate
Salonen et al. (48)		NS	No dati	Sesso, età, TC, fumo, pregressa CVD, BP media
Stampfer et al. (49)	5° vs 1° quintile	2,50 (1,31–4,75)	No LDL-C	Età, fumo
Sigurdsson et al. (50)	1 DS	1,32 (P <0,001)	No LDL-C	-
Coleman et al. (51)	3° vs 1° terzile	2,4 (1,0–4,7)	No LDL-C	-
Wald et al. (52)	5° vs 1° quintile	7,02 (3,96–12,5)	No LDL-C	-
Lamarche et al. (39)	1 DS	1,44 (1,22–1,67)	No LDL-C	Età, SBP, diabete, fumo, farmaci
Cremer et al. (53)	5° vs 1° quintile	8,7 (5,2–14,5)	13,2 (7,4–23,6)	Età, fumo, uso di alcol, storia familiare
Sweetnam et al. (54)	1 DS	1,20 (1,05–1,37)	No dati	DBP, fumo, BMI, ischemia all'ingresso
Gotto et al. (46)	Basale vs 1 anno di trattamento	P=0,002 P <0,001	NS	Gruppo di trattamento, età, sesso, stato civile, ipertensione, fumo, storia familiare
Walldius et al. (38)	1 DS	M, 1,33 (1,17–1,51) F, 1,53 (1,25–1,88)	M, 1,14 (1,01–1,28) F, 0,85 (0,69–1,05)	Età, TC, TG, apo B, LDL-C
Simons et al. (55)	1 DS	1,28 (1,15–1,42)	1,28 (1,14–1,42)	Età, BMI, sesso, storia familiare, SBP, BP, farmaci, fumo, diabete, TC, HDL-C, TG
Sharrett et al. (45)	5° vs 1° quintile	M, 2,4; F, 2,8	M, 2,5; F, 2,7	Fumo, BP, diabete, farmaci
Talmud et al. (41)	1 DS	1,42 (1,19–1,70)	1,31 (1,12–1,52)	Età, storia clinica, HDL-C
Blake et al. (44)	4° vs 1° quartile	2,43 (1,23–4,82)	2,06 (1,03–4,12)	Età, fumo, gruppo di trattamento
Shai et al. (42)	1 DS, 5° vs 1° quintile	1,8 (1,5–2,2); 4,7 (2,5–8,9)	1,4 (1,2–1,6); 2,7 (1,6–4,6)	Digiuno, età, fumo, mese del prelievo
Jiang et al. (43)	4° vs 1° quartile	2,31 (1,23–4,35)	1,74 (0,99–3,06)	Età, BMI, storia familiare di MI, fumo, attività fisica, uso di alcol, digiuno, ipertensione, uso di aspirina, Hb A_{1c}
St-Pierre et al. (40)	3° vs 1° terzile	7 anni, 2,4 (1,5–3,8); 13 anni, 1,6 (1,0–2,5)	No dati	Età, BMI, SBP, diabete, fumo, farmaci, TG, HDL-C
Ridker et al. (47)	5° vs 1° quintile	2,50 (1,68–3,72)	1,62 (1,17–2,25)	Età, fumo, BP, diabete, BMI
Meisinger et al. (56)	1 DS	M, 1,49 (1,25–1,78) F, 1,73 (1,32–2,27)	M, 1,49 (1,25–1,78); F, 1,79 (1,40–2,30)	Diabete, fumo, BMI, ipertensione, età, uso di alcol
Pischon et al. (58)	5° vs 1° quintile	2,98 (1,76–5,06)	2,07 (1,24–3,45)	Età, fumo, mese del prelievo, BMI, storia familiare di MI prematuro, diabete, uso di alcol, attività fisica
Ingelsson et al. (57)	1 DS	M, 1,35 (1,18–1,55) F, 1,42 (1,18–1,73)	M, 1,10 (0,96–1,27) F, 1,19 (0,98–1,45)	Età, SBP, farmaci antiipertensivi, diabete, fumo
Benn et al. (60)	5° vs 1° quintile	M, 1,4 (1,1–1,8); F, 1,5 (1,1–2,1)	"meno predittivo"	Età, TC, LDL-C, HDL-C, TG, BMI, ipertensione, diabete, fumo
Mora et al. (59)	5° vs 1° quintile	2,57 (1,98–3,33)	1,74 (1,40–2,16)	Età, gruppo di trattamento, fumo, terapia sostitutiva in menopausa, BP, BMI, diabete
Pedersen et al. (61)	–10 mg/dL	Rischio –5,3% (placebo) Rischio –5,1% (basale) Rischio –8,8% (durante lo studio)	Rischio –3,3% (placebo) Rischio 2,9% (basale) Rischio –7,2% (durante lo studio)	Sesso, età, MI, fumo, ipertensione
Moss et al. (62)	4° vs 1°-3° quartile	1,82 (1,10–3,00)	No dati	Diabete, MI, elettrocardiogramma significativo per MI, congestione polmonare, sesso, frazione di eiezione
van Lennep et al. (63)	Durante lo studio, 1 unità	3,21 (1,10–9,35)	1,16 (0,80–1,67)	Età [LDL-C, mmol/L; apo B, g/L]
Simes et al. (64)	Basale, 1 unità Durante lo studio, 1 unità	2,07 (1,32–3,22) 2,10 (1,21–3,64)	1,28 (1,10–1,46) 1,20 (1,00–1,45)	Età, sesso, ipertensione, diabete, fumo, stroke o TIA, PVD, pregressa rivascolarizzazione, angina stabile, eventi significativi [LDL-C, mmol/L; apo B, g/L]
Corsetti et al. (65)	1 unità	2,02 (1,10–3,69)	No dati	Farmaci bloccanti i canali del calcio
Otvos et al. (66)	Basale, 1 DS Durante lo studio, 1 DS	1,12 (0,99–1,27) 1,07 (0,94–1,23)	1,10 (0,97–1,25) 1,08 (0,95–1,23)	Gruppo di trattamento, età, ipertensione, fumo, BMI, diabete

LDL-C, LDL colesterolo; NS, non significativo; TC, colesterolo totale; CVD, malattia cardiovascolare; BP, pressione arteriosa; SBP, pressione arteriosa sistolica; DBP, pressione arteriosa diastolica; BMI, indice di massa corporea; TG, trigliceridi; HDL-C, HDL colesterolo; MI, infarto miocardico; HbA_{1c}, emoglobina glicata; TIA, attacco ischemico transitorio; PVD, malattia vascolare periferica; M, maschi; F, femmine.

Tabella 2
Studi prospettici di LDL-P: confronto con LDL-C

Studio	Confronto	LDL-P	LDL-C	Altre variabili considerate
Blake et al. (44)	4° vs 1° quartile	4,17 (1,96–8,87)	2,06 (1,03–4,12)	Età, fumo, gruppo di trattamento
Kuller et al. (67)	4° vs 1° quartile	M, NS; F, 2,59	M, NS; F, 3,34	Età, razza
Rosenson et al. (68)	Valori superiori vs inferiori alla mediana	2,1 (0,7–5,8)	1,4 (0,5–3,9)	Età, razza, diametro basale del lume
El Harchaoui et al. (69)	4° vs 1° quartile	1,78 (1,34–2,37)	1,22 (0,92–1,61)	Fumo, SBP, LDL-C o LDL-P
Otvos et al. (66)	Basale, 1 DS Durante lo studio, 1 DS	1,20 (1,05–1,37) 1,28 (1,12–1,47)	1,10 (0,97–1,25) 1,08 (0,95–1,23)	Gruppo di trattamento, età, ipertensione, fumo, BMI, diabete
Cromwell et al. (70)	1 DS	M, 1,24 (1,10–1,39) F, 1,33 (1,17–1,50)	M,1,06 (0,94–1,20) F, 1,18 (1,02–1,37)	Età, SBP, DBP, fumo, farmaci
Mora et al. (59)	5° vs 1° quintile	2,51 (1,91–3,30)	1,74 (1,40–2,16)	

LDL-P, numero di particelle LDL; LDL-C, LDL colesterolo; M, maschi; F, femmine; NS, non significativo; SBP, pressione arteriosa sistolica; BMI, indice di massa corporea; DBP, pressione arteriosa diastolica.

zione delle particelle LDL dal circolo. Le statine riducono anche la produzione di VLDL-apo B e LDL-apo B. Come riportato nella Tabella 3, la riduzione della concentrazione di apo B o di LDL-P non è, tuttavia, così drammatica come la diminuzione di LDL-C o non–HDL-C (17). Come conseguenza, i pazienti trattati avendo come obiettivo LDL-C potrebbero non aver raggiunto una equivalente riduzione della concentrazione delle particelle LDL e conservare così una quota residua di rischio potenziale (17, 18).

Nel "Air force/Texas coronary atherosclerosis prevention study" (AFCAPS/TexCAPs), la concentrazione di apo B basale e quella dopo 1 anno di terapia si sono dimostrate forti predittori di eventi cardiovascolari futuri, mentre LDL-C non raggiungeva la significatività statistica (46). Lo studio LIPID ha fornito risultati simili (64). Il motivo è evidente: il rischio associato a LDL non viene spiegato dalla sola misura del LDL-C. I risultati degli studi di trattamento con statine primari e secondari suggeriscono che la concentrazione di apo B valutata durante il trattamento predice meglio di quanto non faccia LDL-C un evento cardiovascolare futuro.

Analogamente, come emerge dai risultati dello studio VAHIT, nel quale la concentrazione di LDL-P è risultata un significativo predittore di eventi cardiovascolari futuri, le concentrazioni di LDL-P durante il trattamento riflettono meglio del LDL-C il rischio residuo, anche se dallo studio sono stati esclusi i soggetti con LDL-C aumentato (66). Nel "Framingham offspring study" il numero di eventi cardiovascolari tra i soggetti con basse concentrazioni di LDL-P o LDL-C (<25° percentile) erano 59 contro 81 per 1000 soggetti/anno rispettivamente, suggerendo che il rischio residuo è più alto tra gli individui con basse concentrazioni di LDL-C rispetto a quelli con basse concentrazioni di LDL-P (70).

GESTIONE DEL RISCHIO ASSOCIATO A LDL

Sebbene sia spesso considerata un fattore indipendente di rischio, apo B viene più frequentemente utilizzata come misura alternativa del rischio associato a LDL perché riflette la concentrazione delle particelle LDL. LDL-C, non–HDL-C, LDL-P e apo B sono, in grado diverso, tutte misure del rischio associato alle LDL. Queste misure sono strettamente interconnesse, il che spiega perché siano state tutte implicate quali predittori di rischio cardiovascolare negli studi epidemiologici, anche se da un punto di vista biologico esse riflettono entità diverse. Nonostante un'elevata correlazione, questi marcatori sono solo parzialmente concordanti e non è quindi possibile, quando si classificano i pazienti rispetto al loro rischio, semplicemente sostituire un marcatore con un altro.

Le linee guida del "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III" (NCEP ATP III) suggeriscono per i pazienti ad alto rischio un obiettivo terapeutico per LDL-C <100 mg/dL e per il non–HDL-C <130 mg/dL. Un obiettivo equivalente per apo B è stato proposto a <0,90 g/L (73), una concentrazione che è stata adottata dalla "Canadian Cardiovascular Society" quale obiettivo terapeutico primario (5). Stein et al. (74) hanno verificato la confrontabilità di questi obiettivi utilizzando un database di più di 22.000 individui provenienti da vari studi clinici. Di 14.425 soggetti con valori di trigliceridi "normali" (<200 mg/dL), 58% e 66% hanno raggiunto l'obiettivo per LDL-C e per non–HDL-C rispettivamente; tuttavia, solo il 30% di questi stessi soggetti ha raggiunto l'obiettivo per apo B. Dei 7611 soggetti con HTG solo 17% ha raggiunto l'obiettivo per apo B, mentre 60% e 51% lo ha raggiunto per LDL-C e non–HDL-C rispettivamente. E' interessante notare che i soggetti che avevano raggiunto il traguardo per apo B, avevano sicurezza di aver raggiunto anche quelli per LDL-C e per non-HDL-C.

Noi riteniamo che i livelli decisionali dovrebbero essere scelti in modo che i valori per apo B e LDL-P siano equivalenti a quelli per LDL-C in termini di percentili di popolazione. La Tabella 4 riporta i dati di distribuzione di

Tabella 3
Effetto del trattamento con statine sulla concentrazione di LDL-C, non–HDL-C, apo B e LDL-P [da Sniderman (17)]

	Riduzione durante la terapia, %	Concentrazione media durante il trattamento	Percentile medio durante il trattamento
Studi con apo B (n =17035)			
LDL-C	42,1	99,2 mg/dL	21
Non–HDL-C	39,6	127,0 mg/dL	29
apo B	33,1	101,6 mg/dL	55
Studi con LDL-P (n = 889)			
LDL-C	35,9	105,2 mg/dL	27
LDL-P	30,6	1459 nmol/L	51

LDL-C, LDL colesterolo; non-HDL-C, non-HDL colesterolo; LDL-P, numero di particelle LDL.

Tabella 4
Distribuzione di LDL-C, non–HDL-C, apo B e LDL-P nella popolazione del "Framingham offspring study"

Percentile	LDL-C, mg/dL	Non–HDL-C, mg/dL	LDL-P, nmol/L	Apo B, g/L
2	70	83	720	0,54
5	78	94	850	0,62
10	88	104	940	0,69
20	100	119	1100	0,78
30	111	132	1220	0,85
40	120	143	1330	0,91
50	130	153	1440	0,97
60	139	163	1540	1,03
70	149	175	1670	1,10
80	160	187	1820	1,18
90	176	205	2020	1,30
95	191	224	2210	1,40

LDL-C, LDL colesterolo; non-HDL-C, non-HDL colesterolo; LDL-P, numero di particelle LDL.

LDL-C, non–HDL-C, LDL-P e apo B della popolazione del "Framingham offspring study" (75, 76). Il valore di LDL-C di 100 mg/dL corrisponde al 20° percentile. I corrispondenti valori di non–HDL-C, apo B e LDL-P sono approssimativamente 120 mg/dL, 0,80 g/L e 1100 nmol/L. Il valore decisionale suggerito per apo B (<0,90 g/L) non è quindi, come abbiamo poco sopra discusso, equivalente a un valore di LDL-C di 100 mg/dL in termini di distribuzione di popolazione. I valori decisionali raccomandati per non–HDL-C, LDL-P e apo B sono riportati nella Tabella 5, come equivalenti dei valori decisionali per LDL-C di 100 mg/dL e 130 mg/dL. Noi non riteniamo che sia al momento necessario un livello decisionale per apo B equivalente ad un LDL-C di 70 mg/dL. Crediamo invece che sia appropriato porre massima attenzione alla riduzione delle LDL nei pazienti ad alto rischio e che siano necessari ulteriori dati per determinare le concentrazioni ottimali da raggiungere per apo B e LDL-P. Tuttavia, può risultare poco ragionevole o inutile avere un traguardo che è inferiore al 5° percentile della popolazione, corrispondente ad un valore di LDL-C <70 mg/dL.

Esistono alcuni problemi nell'utilizzo dei dati relativi al 4° ciclo del "Framingham offspring study" per determinare i limiti decisionali equivalenti nella popolazione. I campioni sono stati raccolti tra il 1988 e il 1991, la maggior parte dei soggetti dello studio era di razza caucasica e nel campione erano esclusi soggetti con trigliceridi >400 mg/dL allo scopo di poter calcolare il LDL-C. E' probabile che nel tempo ci sia stato uno spostamento nella distribuzione di lipidi e lipoproteine nella popolazione e che quello che un tempo era il 20° percentile sia ora il 30°; è tuttavia poco probabile che l'equivalenza tra un dato percentile di apo B e LDL-C si sia modificata in modo significativo. Inoltre, sebbene sia possibile che il rischio relativo associato ad una data concentrazione di apo B o LDL-C possa variare con l'etnia, la relazione di apo B e LDL-C con il rischio cardiovascolare è forte in tutti i gruppi razziali. Si può ritenere quindi che i limiti decisionali qui raccomandati siano sostanzialmente validi.

COLESTEROLO NON-HDL

NCEP ATPIII raccomanda il non–HDL-C quale obiettivo terapeutico secondario nei pazienti con HTG (73).

Tabella 5
Traguardi terapeutici suggeriti per apo B, non–HDL-C e LDL-P con gli equivalenti livelli decisionali per LDL-C

apo B, g/L	LDL-C, mg/dL	Non–HDL-C, mg/dL	LDL-P, nmol/L
	<70	<80	
<0,80	<100	<120	<1100
<1,00	<130	<150	<1400

LDL-C, LDL colesterolo; non-HDL-C, non-HDL colesterolo; LDL-P, numero di particelle LDL.

Successivamente al raggiungimento del traguardo per LDL-C, viene raccomandato che la terapia sia intensificata per raggiungere l'obiettivo rispetto al non–HDL-C. Il consenso recentemente raggiunto nella conferenza su "Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk" della "American Diabetes Association" e dell'"American College of Cardiology" ha riconosciuto l'importanza del non–HDL-C e ha raccomandato che il calcolo del non–HDL-C sia riportato in tutti i referti che comprendono parametri lipidici (4). Anche la "National lipid association taskforce on non-HDL cholesterol" riconosce che il non–HDL-C è una misura delle lipoproteine aterogeniche in grado di predire la malattia cardiovascolare (77). Anche in questo caso viene raccomandato che il non–HDL-C sia incluso in ogni profilo lipidico, dato che è un parametro robusto dal punto di vista analitico, non comporta costi aggiuntivi (in quanto viene calcolato a partire dagli altri lipidi) ed è sensibile ai farmaci ipolipemizzanti esistenti (77).

Noi siamo convinti che una maggiore enfasi sul non–HDL-C piuttosto che sul LDL-C migliorerà la cura del paziente. I risultati di numerosi studi prospettici evidenziano che il non–HDL-C è un migliore predittore di eventi cardiovascolari rispetto al LDL-C (42-44, 47, 57-59, 69, 70). In termini di valutazione del rischio relativo, il non–HDL-C è consistentemente più efficace del LDL-C ed equivalente a apo B o LDL-P in molti studi (44, 78, 79). Tuttavia, apo B è stato validato negli studi epidemiologici e di trattamento in modo molto più estensivo rispetto al non–HDL-C (80) e il non–HDL-C, analogamente al LDL-C, riflette il contenuto di colesterolo delle particelle aterogeniche e non il numero delle stesse. E' da segnalare inoltre che durante il trattamento farmacologico la concentrazione di non–HDL-C può non riflettere il rischio residuo associato ad un aumentato numero di particelle LDL (17, 18).

I limiti decisionali del NCEP per il non–HDL-C sono stati arbitrariamente fissati 30 mg/dL più alti dei valori di LDL-C sulla base della considerazione che il colesterolo VLDL associato ad una concentrazione di trigliceridi di 150 mg/dL è 30 mg/dL. In termini di equivalenza di popolazione per i traguardi per LDL-C sembrano tuttavia appropriati livelli più bassi (Tabella 5).

ASPETTI ANALITICI

Sebbene la misura del LDL-C sia lo standard *de facto* per l'accertamento del rischio associato alle LDL, sia la sua stima per calcolo che la sua misura diretta non sono senza limitazioni. La definizione stessa di LDL è ambigua. Tradizionalmente, le LDL sono state definite sulla base della ultracentrifugazione in gradiente di densità come la frazione lipoproteica compresa nell'intervallo 1,019-1,063 kg/L. La Lp(a), che si separa nell' intervallo di densità 1,045–1,080 kg/L, si sovrappone alle LDL. Più recentemente, il metodo "β-quantificazione" ha definito le LDL come il colesterolo nella frazione di densità >1,006 kg/L sottratto del colesterolo delle lipoproteine della frazione HDL isolata con metodi di precipitazione chimica. Di conseguenza, la "β-quantificazione" misura, assieme al LDL-C, il colesterolo delle IDL e quello di Lp(a).

Anche la formula di Friedewald, che è una stima del LDL-C, comprende il colesterolo veicolato dalle IDL e da Lp(a) e presuppone un rapporto trigliceridi/colesterolo fisso nelle VLDL, l'assenza di chilomicroni nel plasma e una bassa concentrazione di lipoproteine "remnant". Inoltre, la formula non dovrebbe essere usata se il soggetto non è a digiuno, se i trigliceridi sono >400 mg/dL o se è presente una iperlipoproteinemia di tipo III. La formula è progressivamente poco accurata se i trigliceridi sono >200 mg/dL (81, 82) e a concentrazioni di LDL-C relativamente basse (83). La formula di Friedewald si basa sulla misura nel plasma del colesterolo totale, dei trigliceridi e del HDL-C ed è perciò influenzata dalla mancanza di standardizzazione della misura dei trigliceridi e del HDL-C. I metodi omogenei misurano LDL-C direttamente, senza la necessità di misurare anche i trigliceridi e il HDL-C, ed offrono anche il potenziale vantaggio di misurare LDL-C quando la concentrazione di trigliceridi è >400 mg/dL, non richiedendo il digiuno. Sebbene la valutazione iniziale di questi metodi abbia dimostrato sia la loro capacità di raggiungere i traguardi analitici del NCEP per inesattezza e imprecisione che una migliore prestazione analitica rispetto alla formula nei campioni con trigliceridi >400 mg/dL, sono stati sollevati dubbi riguardo la loro affidabilità quando utilizzati in particolari campioni o in individui con condizioni cliniche in grado di alterare le caratteristiche delle lipoproteine, quali ad esempio il diabete o malattie epatiche o renali (84). Un confronto di diversi metodi omogenei con la "β-quantificazione" considerata come metodo di riferimento in 100 campioni con un ampio intervallo di concentrazioni per colesterolo e trigliceridi ha dimostrato l'incapacità di questi metodi di soddisfare il traguardo analitico del NCEP di un errore totale <12% e, nel complesso, i risultati dei metodi omogenei non si sono dimostrati superiori rispetto al LDL-C ottenuto con la formula di Friedewald (85). La limitazione principale dei metodi omogenei è la mancata specificità per la frazione LDL quando si considerino le caratteristiche variabili che queste lipoproteine presentano nelle diverse situazioni cliniche. Le differenze osservate fra i vari metodi segnalano inoltre la necessità di standardizzazione dei metodi omogenei prima che si possano introdurre nella pratica clinica. A prescindere dal metodo utilizzato, tuttavia, qualsiasi misura di LDL-C, "β-quantificazione" inclusa, è limitata dal fatto che la misura del contenuto in colesterolo delle LDL non è in grado sempre di riflettere la concentrazione delle parti-

celle LDL nel siero o nel plasma. Un riassunto dei problemi concernenti la misura di LDL-C e apo B è presentato nella Tabella 6.

I programmi per la standardizzazione di LDL-C, HDL-C e trigliceridi hanno avuto solo un modesto successo, nonostante la diffusa convinzione che questi metodi siano accurati e affidabili. Attraverso il progetto IFCC, la standardizzazione di apo B ha avuto molto più successo ed ha migliorato le misure di apo A-I and apo B (86-88). Il comitato per la standardizzazione aveva riconosciuto nella mancanza di un calibratore comune la ragione delle differenze tra produttori, identificando materiali di riferimento adatti in modo che i produttori li potessero usare per assegnare il valore ai calibratori commerciali. Studi successivi hanno riportato, impiegando sieri umani freschi congelati, un adeguato CV interlaboratorio (3,1%–6,7%) con una varietà di metodi che usavano questo calibratore comune (89). I metodi per LDL-C non sono standardizzati attraverso l'uso di un materiale di riferimento comune, ma per confronto con il metodo di riferimento. I problemi dei metodi diretti per LDL-C sembrano legati, piuttosto che a differenze nella calibrazione, a problemi di specificità inerenti al diverso tipo di analita ("misurando") valutato.

Per la misura di apo B non è richiesto il digiuno e, a dispetto della storica obiezione che i metodi per apo B non sono diffusamente disponibili, esistono in commercio al momento numerosi metodi immunonefelometrici e immunoturbidimetrici installati su diverse piattaforme analitiche automatizzate. Anche la misura di LDL-P con NMR non richiede un campione a digiuno. La misura di LDL-P con modalità alternative, quali l'analisi della mobilità ionica, potrebbe essere disponibile in futuro (90). Dato che le misure di apo B e LDL-P sono state utilizzate fino ad ora all'interno di un mercato limitato agli studi di ricerca piuttosto che nei laboratori clinici, è possibile che i produttori non abbiano completamente ottimizzato i metodi. Se la superiorità di apo B e LDL-P quali indicatori di rischio cardiovascolare rispetto alla colesterolemia verrà pienamente riconosciuta, le misure di questi parametri saranno utilizzate più diffusamente e i produttori saranno probabilmente indotti a migliorare ulteriormente le tecnologie. La misura di apo B come entità molecolare distinta è intrinsecamente più facile da sottoporre a processo di standardizzazione che non una popolazione eterogenea di particelle LDL di cui misuriamo il contenuto in colesterolo.

L'inclusione della misura di apo B o di LDL-P nella pratica clinica deve tener conto di diversi aspetti di natura pratica. Considerato che l'utilizzo di LDL-C per l'accertamento del rischio cardiovascolare e quale guida per la terapia è fortemente radicato sia nelle linee guida oggi disponibili che nella pratica quotidiana, non sembra probabile una semplice sostituzione di LDL-C con apo B. Di

Tabella 6
Confronto tra LDL-C e apo B

Parametro	LDL-C	Apo B
Natura dell'analita misurato ("misurando")	LDL non è una specie molecolare unica ma una popolazione eterogenea e polidispersa di particelle con composizione chimica e proprietà fisico-chimiche variabili. Le LDL vengono perciò definite in termini funzionali sulla base del metodo usato per la loro separazione dalle altre lipoproteine.	Apo B è una specie molecolare ben definita (apo B-100 e apo B-48). Sebbene siano disponibili metodi per la misura di apo B 48, i metodi commerciali per "apo B" misurano o apo B-100 o l'apo B totale.
Metodo di riferimento	β-Quantificazione. Il metodo definisce le LDL come una popolazione di particelle con densità idrata ≥1,006 kg/L e precipitazione con polianioni e ioni metallici.	Non definito.
Materiali di riferimento	Standard Reference Material (SRM) 1951b (una preparazione di sieri umani congelati) certificata dal National Institute of Standards and Technology (NIST). LDL-C è misurato con "β-quantificazione". Livello I, 113,2 (3,1) mg/dL; livello II, 152,6 (3,0) mg/dL. Nota: il confronto diretto con il "metodo di riferimento" β-quantificazione è considerato al momento la sola valutazione affidabile dell'esattezza per LDL-C.	International Reference Material SP3–07 (una preparazione liquida stabilizzata di sieri umani) sviluppata durante il progetto di standardizzazione IFCC e approvata da WHO. Il valore di apo B, assegnato con metodi di provata accuratezza, è 1,22 g/L.
Metodi di confronto	Vari metodi di ultracentrifugazione, a volte combinati con metodi di precipitazione chimica [destran-solfato o fosfotungstato con $MgCl_2$, eparina con $MnCl_2$, polietilenglicole (PEG) 6000].	Nefelometria presso Northwest Lipid Research Laboratories, Università di Washington, Seattle, USA.
Principio dei metodi analitici commerciali	Numerosi metodi basati sulle diverse proprietà fisico-chimiche delle particelle LDL.	Tutti i metodi sono basati sulla antigenicità di apo B e prevedono l'utilizzo di anticorpi specifici anti-apo B.

conseguenza, almeno per un certo periodo, sembra verosimile adottare la misura di entrambi i parametri (apo B e LDL-C). Questo può comportare un aumento dei costi per i reagenti e dell'impegno del laboratorio connessi alla misura di apo B, ma, se consideriamo i vantaggi dell'uso di apo B, un tale modo di procedere sembra pienamente giustificato. Da alcuni è stata espressa la preoccupazione che l'introduzione di apo B nella pratica clinica possa comportare una certa confusione sia tra i medici che tra i pazienti e che di conseguenza l'opinione pubblica possa perdere fiducia nel sistema sanitario se il colesterolo, sul quale così tanta enfasi è stata posta per decenni, venisse ora messo in discussione quale caposaldo della valutazione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, la preoccupazione relativa alla possibile confusione ha probabilmente poco fondamento considerato che apo B è un singolo parametro che potrebbe essere facilmente incorporato nella gestione del paziente, posto che esistano linee guida specifiche per la sua misura e per il monitoraggio. Tali considerazioni sottolineano la necessità di avere a breve una versione aggiornata delle linee guida NCEP che includano la misura di apo B e di LDL-P, come viene qui raccomandato. Dilazionare ulteriormente queste azioni, a dispetto delle evidenze accumulate che apo B è una migliore misura del rischio associato a LDL rispetto al LDL-C, potrebbe comportare il rischio di perdere la fiducia dell'opinione pubblica. Una questione altrettanto importante riguarda il rimborso della prestazione. Mentre LDL-C è generalmente rimborsato dai sistemi sanitari pubblici e privati, le politiche per il rimborso di apo B non sono omogenee[1].

Si è accumulata nel tempo un'enorme quantità di evidenze che dimostrano la superiorità di apo B rispetto al LDL-C per l'accertamento del rischio cardiovascolare. Di conseguenza, aggiungere la misura di apo B al gruppo di esami lipidici per la verifica del rischio di eventi avversi e il relativo monitoraggio dovrebbe consentire un miglioramento della gestione dei pazienti. Il successivo passo logico è l'inserimento di apo B nelle varie linee guida. Modificare la percezione e la pratica corrente non sarà cosa facile, considerato che i medici e i pazienti sono abituati a valutare il LDL-C. Saranno senza dubbio necessari sforzi educativi importanti e sembra quindi prudente per un certo periodo utilizzare apo B (o LDL-P) e LDL-C per accertare il rischio associato alle LDL almeno fino a quando la superiorità clinica di apo B non verrà definitivamente riconosciuta.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano Allan Sniderman e James Otvos per i preziosi suggerimenti e le utili critiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham study. Ann Intern Med 1979;90:85-91.
2. Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Lab Med 2006;26:847-70.
3. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty person/ten-country panel. J Intern Med 2006;259:247-58.
4. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008;51:1512-24.
5. Genest J, Frolich J, Fodor G, et al. The Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemias and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. JAMC 2003;169:921-4.
6. Sniderman A, Vu H, Cianflone K. Effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apo B levels. Atherosclerosis 1991;89:109-16.
7. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Circulation 2003;107:1733-7.
8. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988;260:1917-21.
9. Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis 2008;197:237-41.
10. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, et al. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. Circulation 1999;99:1959-64.
11. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. Circulation 2001;104:2295-9.
12. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. Circulation 2007;116:1832-44.
13. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo: molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:534-42.
14. Rudd JH, Davies JR, Weissberg PL. Chapter 1: Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Topol RJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:2-12.
15. Teng B, Thompson GR, Sniderman AD, et al. Composition and distribution of low density lipoprotein fractions in hyperapobetalipoproteinemia, normolipidemia, and familial hypercholesterolemia. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:6662-6.

[1]Si tratta qui di un'affermazione che riguarda tipicamente la situazione negli Stati Uniti. In Italia il rimborso di apo B è da tempo contemplato dal tariffario nazionale (NdT).

16. Otvos JD. Measurement of triglyceride-rich lipoproteins by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Cardiol 1999;22:II21-7.
17. Sniderman AD. Differential response of cholesterol and particle measures of atherogenic lipoproteins to LDL-lowering therapy: implications for clinical practice. J Clin Lipidol 2008;2:36-42.
18. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein AI: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. J Intern Med 2004;255:188-205.
19. Chan L. Apolipoprotein B, the major protein component of triglyceride-rich and low density lipoproteins. J Biol Chem 1992;267:25621-4.
20. Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. Circulation 1990;82:1574-94.
21. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. J Lipid Res 1988;29:1461-73.
22. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, et al. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. J Lipid Res 2001;42:1346-67.
23. Manchekar M, Richardson DE, Forte TM, et al. Apolipoprotein B-containing lipoprotein particle assembly: lipid capacity of the nascent lipoprotein particle. J Biol Chem 2004;279:39757-66.
24. Gretch DG, Sturley SL, Wang L, et al. The amino terminus of apolipoprotein B is necessary but not sufficient for microsomal triglyceride transfer protein responsiveness. J Biol Chem 1996;271:8682-91.
25. Burnett JR, Zhong S, Jiang ZG, et al. Missense mutations in APOB within the betaalpha1 domain of human APOB-100 result in impaired secretion of ApoB and ApoB-containing lipoproteins in familial hypobetalipoproteinemia. J Biol Chem 2007;282:24270-83.
26. Hussain MM, Shi J, Dreizen P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. J Lipid Res 2003;44:22-32.
27. Segrest JP, Jones MK, Dashti N. N-terminal domain of apolipoprotein B has structural homology to lipovitellin and microsomal triglyceride transfer protein: a "lipid pocket" model for self-assembly of apoB-containing lipoprotein particles. J Lipid Res 1999;40:1401-16.
28. Knott TJ, Pease RJ, Powell LM, et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. Nature (Lond) 1986;323:734-8.
29. Blackhart BD, Ludwig EM, Pierotti VR, et al. Structure of the human apolipoprotein B gene. J Biol Chem 1986;261:15364-7.
30. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:6919-23.
31. Boekholdt SM, Peters RJ, Fountoulaki K, et al. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. Hum Genet 2003;113:417-25.
32. Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, et al. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. Atherosclerosis 2003;167:355-66.
33. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen JS, et al. Polymorphisms in apolipoprotein B and risk of ischemic stroke. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3611-7.
34. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. Nat Genet 2008;40:161-9.
35. Zambon A, Braun BG, Deeb SS, et al. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein AI and premature coronary artery disease. J Intern Med 2006;259:473-80.
36. Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JCM, et al. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. Circulation 2004;109:2980-5.
37. Thompson A, Danesh J. Association between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. J Intern Med 2006;259:481-92.
38. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001;358:2026-33.
39. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a 5 year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. Circulation 1996;94:273-8.
40. St-Pierre A, Cantin B, Dagenais GR, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:553-9.
41. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, et al. Non-fasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1918-23.
42. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. Circulation 2004;110:2824-30.
43. Jiang R, Schulze MB, Li T, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1991-7.
44. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, et al. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. Circulation 2002;106:1930-7.
45. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-1 and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2001;104:1108-13.
46. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AF-CAPS/TexCAPS). Circulation 2000;101:477-484.
47. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-1 and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA 2005;294:326-3.
48. Salonen JT, Salonen R, Penttila I, et al. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. Am J Cardiol 1985;56:226-31.
49. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 1991;325:373-81.
50. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, et al. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. Am J Cardiol 1992;69:1251-4.
51. Coleman MP, Key TJA, Wang DY, et al. A prospective study of obesity, lipids, apolipoproteins and ischaemic heart disease in women. Atherosclerosis 1992;92:177-85.
52. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. Lancet 1994;343:75-9.

53. Cremer P, Nagel D, Mann H, et al. Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS): I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. Atherosclerosis 1997;129:221-30.
54. Sweetnam PM, Bolton CH, Downs LG, et al. Apolipoproteins A-I, A-II and B, lipoprotein(a) and the risk of ischaemic heart disease: the Caerphilly Study. Eur J Clin Invest 2000;30:947-56.
55. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in the elderly (the Dubbo Study). Am J Cardiol 2002;89:69-72.
56. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, et al. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Eur Heart J 2005;26:271-8.
57. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. JAMA 2007;298:776-85.
58. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. Circulation 2005;112:3375-83.
59. Mora S, Otvos J, Buring JE, et al. A prospective comparison of NMR-measured LDL particle number, apolipoprotein B100, and standard lipids with incident CHD in 27,673 initially healthy women. Circulation 2007;116:3481.
60. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:661-70.
61. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998;97:1453-60.
62. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. Circulation 1999;99:2517-22.
63. van Lennep JE, Westerveld HT, van Lennep HW, et al. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2408-13.
64. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the long-term intervention with pravastatin in the ischemic disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels?. Circulation 2002;105:1162-9.
65. Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, et al. Apolipoprotein B determines risk for recurrent coronary events in postinfarction patients with metabolic syndrome. Atherosclerosis 2004;177:367-73.
66. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Circulation 2006;113:1556-63.
67. Kuller L, Arnold A, Tracy R, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Risk Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1175-80.
68. Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-1) trial. Am J Cardiol 2002;90:89-94.
69. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ESG, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women. J Am Coll Cardiol 2007;49:547-53.
70. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study: implications for LDL management. J Clin Lipidol 2007;1:583-92.
71. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2007;192:211-7.
72. Kwiterovich PO. Lipoprotein heterogeneity: diagnostic and therapeutic implications. Am J Cardiol 2002;90:1i-10i.
73. Grundy SM. Low density lipoprotein, non-high density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets for lipid-lowering therapy. Circulation 2002;106:2526-9.
74. Stein EA, Sniderman A, Laskarzewski P. Assessment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemias: low density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, or apolipoprotein B. Am J Cardiol 2005;96:36K-43K.
75. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. Clin Chem 2004;50:1189-200.
76. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, et al. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidometric assay: results from the Framingham Offspring Study. Clin Chem 1996;42:515-23.
77. Blaha MJ, Blumenthal RS, Brinton EA, et al. (on behalf of the National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol). The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. J Clin Lipidol 2008;2:267-73.
78. Davidson MH. Is LDL-C passed its prime? The emerging role of non-HDL, LDL-P, and Apo B in CHD risk assessment. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1582-3.
79. Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. Am J Cardiol 2008;101:1003-8.
80. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. Lancet 2003;361:777-80.
81. McNamara JR, Cohn JS, Wilson PWF, et al. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. Clin Chem 1990;36:36-42.
82. Warnick R, Knopp RH, Fitzpatrick V, et al. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. Clin Chem 1990;36:15-9.
83. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, et al. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. Clin Chem Lab Med 2001;39:426-31.
84. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. Clin Chem 2002;48:236-54.
85. Miller WG, Waymack PP, Anderson FP, et al. Performance of four homogeneous direct methods for LDL-cholesterol. Clin Chem 2002;48:489-98.
86. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, et al. International

Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1991;37:1676-82.
87. Albers JJ, Marcovina SM, Kennedy H. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. II. Evaluation and selection of candidate reference materials. Clin Chem 1992;38:658-62.
88. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, et al. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV: comparability of apolipoprotein B values by use of international reference materials. Clin Chem 1994;40:586-92.
89. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein B plasma levels. J Intern Med 2006;259:437-46.
90. Caulfield MP, Li S, Lee G, et al. Direct determination of lipoprotein particle sizes and concentrations by ion mobility analysis. Clin Chem 2008;54:1307-16.