

# Malattie del metabolismo lipoproteico

*Pierpaolo De Feo*  
DIMISEM  
Università di Perugia

## Iperlipoproteinemie

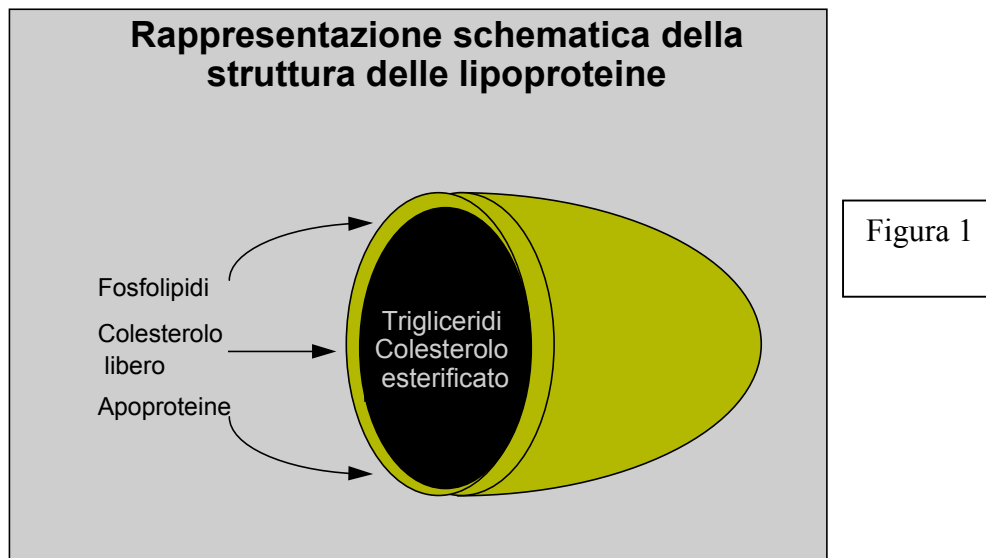
### **INTRODUZIONE**

Le malattie cardiovascolari rappresentano la più frequente causa di morte nei paesi occidentali. Un gran numero di evidenze sperimentali ed di dati epidemiologici dimostrano che il processo aterosclerotico, responsabile del danno vasale, è accelerato dalla presenza di una iperlipoproteinemia. Negli ultimi anni diversi studi di intervento hanno dimostrato che la correzione, anche parziale, delle iperlipoproteinemie riduce significativamente la mortalità cardiovascolare sia prevenzione primaria (pazienti senza macroangiopatia) che secondaria (pazienti con macroangiopatia). E', pertanto, fondamentale che il medico sia in grado di diagnosticare e trattare correttamente le varie iperlipoproteinemie.

### **FISIOLOGIA DEL TRASPORTO DEI LIPIDI**

Il termine di lipide indica un gruppo eterogeneo di sostanze caratterizzate dalla bassa solubilità nell'acqua ed una pronta solubilità nei solventi organici polari. Inclusi tra i lipidi ci sono sostanze di cui i grassi sono la componente principale (trigliceridi, glicerofosfolipidi, sfingolipidi e cere) e sostanze strutturalmente diverse come il colesterolo e le prostaglandine. I lipidi, a causa della loro scarsa solubilità nell'ambiente acquoso, non possono circolare liberamente e necessitano di un sistema di trasporto che è fornito dalle

apoproteine che inglobano i lipidi per formare le lipoproteine. La struttura di una lipoproteina è schematizzata nella figura 1.



Il nucleo centrale è costituito dalle sostanze idrofobe, gli acidi grassi ed il colesterolo esterificato, in superficie sono presenti una o più apoproteine e i fosfolipidi con i gruppi polari all'esterno e scarse quantità di colesterolo libero. Le apoproteine, servono sia al trasporto dei lipidi che alla regolazione del metabolismo delle lipoproteine, attraverso l'interazione con enzimi plasmatici e con specifici recettori cellulari.

Le diverse classi di lipoproteine differiscono per la composizione in lipidi ed apoproteine. Esse includono i chilomicroni, le VLDL (*very-low-density lipoproteins*), le IDL (*intermediate-density lipoproteins*), le LDL (*low-density lipoproteins*) e le HDL (*high-density lipoproteins*). I chilomicroni provvedono al trasporto dei lipidi esogeni dall'intestino ai vari tessuti, le VLDL-IDL-LDL trasportano i lipidi endogeni dal fegato ai tessuti periferici o di nuovo al fegato, le HDL sono responsabili del trasporto inverso del colesterolo dai tessuti periferici al fegato. Le caratteristiche chimico-fisiche delle varie classi di lipoproteine sono rappresentate nella Tabella 1

Lipoproteina	Densità (g/dl)	Diametro (nm)	Trigliceridi (%)	Colesterolo (%)	Fosfolipidi (%)
Chilomicroni	0,95	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0,95-1,006	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1,006-1,019	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1,019-1,063	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1,063-1,21	5-12	5-10	15-25	20-30

Tabella 1

I chilomicroni sono caratterizzati dalle dimensioni maggiori ed dalla minore densità (inferiore a quella dell'acqua) in quanto contengono essenzialmente trigliceridi. Le dimensioni delle varie classi di lipoproteine si riducono progressivamente e la loro densità tende ad aumentare via, via che aumenta il contributo del colesterolo, dei fosfolipidi e, soprattutto, delle apoproteine alla composizione globale. Così le HDL risultano circa 100 volte più piccole dei chilomicroni e sono per circa la metà costituite da proteine. La diversa densità delle lipoproteine viene sfruttata per la loro separazione mediante la tecnica dell'ultracentrifugazione. Utilizzando dei gradienti intermedi a quelli riportati in tabella è possibile un'ulteriore suddivisione in sottoclassi. Le diverse caratteristiche fisico-chimiche delle lipoproteine sono anche utilizzate per separarle mediante elettroforesi. Le HDL migrano in modo simile alle alfa1-globuline, le VLDL migrano in posizione pre-beta, le LDL come le beta-globuline, mentre i chilomicroni rimangono nel punto di inseminazione. Nella tabella 2 sono elencate le 10 apoproteine più importanti e le loro funzioni principali.

Apoproteina	Funzione
Apo-B48	Sintesi intestinale; proteina strutturale dei chilomicroni
Apo-B100	Prevalente sintesi epatica; proteina strutturale delle VLDL, IDL, LDL e di legame con i recettori per le LDL
Apo-E	Sintesi epatica; proteina di legame per i recettori LDL e forse per i recettori LRP; si ritrova nei chilomicroni, nelle VLDL, IDL e nelle HDL
Apo-A-I	Sintesi intestinale (chilomicroni) ed epatica; proteina strutturale delle HDL; attiva LCAT
Apo-A-II	Sintesi intestinale (chilomicroni) ed epatica; presente in alcune HDL con funzione ignota
Apo-A-IV	Sintesi intestinale (chilomicroni) ed epatica; faciliterebbe il trasferimento di altre apoproteine tra HDL e chilomicroni
Apo-C-I	Sintesi epatica; presente in tutte le lipoproteine tranne le LDL, inibirebbe la captazione di chilomicroni e VLDL remnants
Apo-C-II	Sintesi epatica; presente in tutte le lipoproteine tranne le LDL, attiva la lipasi lipoproteica
Apo-C-III	Sintesi epatica; presente in tutte le lipoproteine tranne le LDL, inibisce la lipasi lipoproteica e inibirebbe la captazione epatica di chilomicroni e VLDL remnants
Apo (a)	Sintesi epatica, forse interferisce con la fibrinolisi e sarebbe un fattore di rischio cardiovascolare

Tabella 2

**Apo B100.** E' una proteina di grosse dimensioni (4563 aminoacidi) sintetizzata prevalentemente dal fegato. E' la apoproteina più rappresentata nelle VLDL-IDL-LDL ove svolge sia funzioni strutturali che di interazione con i recettori tissutali. La mancata sintesi di apo B100 impedisce la produzione delle VLDL, mentre una mutazione della regione compresa tra gli aminoacidi 3100 e 3600 interferisce con il legame tra LDL e rispettivi recettori LDL.

**Apo B48.** Viene sintetizzata nell'intestino dallo stesso gene dell'apo B100. Però, l'RNA messaggero presenta una mutazione di una base che comporta lo stop della traduzione circa a metà sequenza. L'apo B48 è necessaria alla produzione dei chilomicroni; non avendo il sito di legame per i recettori LDL, non ha un ruolo attivo nel catabolismo dei chilomicroni.

**Apo E.** Viene sintetizzata dal fegato e si ritrova su tutte le lipoproteine tranne che sulle LDL. Si lega ai recettori LDL, ai recettori LRP (proteina simile LDL) ed ai recettori per le VLDL, di recente identificazione con il compito principale di facilitare la captazione delle lipoproteine remnants (residue), sia chilomicroni che VLDL. Esistono tre alleli maggiori che differiscono per sequenza di DNA e composizione aminoacidica (apo E2, E3, E4). La variante più comune è l'apo E3 che si associa a normale metabolismo delle lipoproteine, la variante apo E2 ha la minore affinità recettoriale e comporta un incremento delle lipoproteine remnants circolanti, particolarmente negli omozigoti.

**Apo AI, AII, AIV.** Sono prodotte sia dal fegato che dall'intestino e si nelle HDL e sui chilomicroni. L'Apo AI è necessaria per la produzione delle HDL ed all'attivazione dell'enzima L-CAT (*lecitin-cholesterol acyl-transferase*) che esterifica il colesterolo libero tissutale e plasmatico. Se manca l'Apo AI non possono essere sintetizzate le HDL. La funzione dell'Apo AII è ancora sconosciuta; questa apoproteina è presente solo in alcune HDL insieme all'apo AI. L'Apo AIV faciliterebbe il trasferimento di altre apoproteine tra HDL e chilomicroni. Le Apo A sintetizzate dall'intestino vengono immesse in circolo sulla superficie dei chilomicroni; nel plasma si trasferiscono sulle HDL.

**Apo CI, CII, CIII.** Le apo C sono apoproteine sintetizzate dal fegato, sono presenti su tutte le lipoproteine tranne le LDL ed hanno diverse funzioni di regolazione del metabolismo delle lipoproteine. L'apo CI forse inibisce la captazione di chilomicroni e VLDL remnants, legandosi ai recettori LDL e LRP. L'Apo CII è un attivatore indispensabile della lipasi lipoproteica ed la sua assenza comporta una grave ipertrigliceridemia (chilomicroni e VLDL). L'Apo CIII ha la funzione opposta, in quanto inibisce la lipasi lipoproteica. Pertanto, più alto è il rapporto Apo CII/CIII nei chilomicroni e nelle VLDL, maggiore sarà l'idrolisi dei trigliceridi e la loro captazione da parte del tessuto adiposo e muscolare.

**Apo (a).** L'Apoproteina a (piccolo) è una proteina che è presente su una sub-popolazione di LDL legata mediante un ponte disolfuro all'Apo B100. La lipoproteina così formata viene detta lipoproteina (a). L'Apo (a) è caratterizzata da una struttura simile al plasminogeno con numero variabile di sequenze ripetute (*kringles*). Pertanto, il peso molecolare della Apo (a) è in funzione del numero di *kringles* (varia tra 250.000 e 800.000 daltons) ed è geneticamente determinato. Maggiore è il peso molecolare dell'Apo (a), minore è la quantità di Lp (a) in circolo. Diversi studi epidemiologici hanno trovato una significativa correlazione tra concentrazione di Lp (a) e cardiopatia ischemica. Non è noto se la Lp (a) partecipa in maniera diretta o indiretta alla formazione degli ateromi. Un'ipotesi probabile è che data la somiglianza con il plasminogeno, l'Apo (a) possa interferire con il fisiologico meccanismo della coagulazione, ostacolando la fibrinolisi.

### ***Trasporto dei lipidi esogeni***

Questo sistema di trasporto distribuisce gli acidi grassi ingeriti con la dieta al tessuto adiposo e muscolare ed il colesterolo al fegato.

Nel lume intestinale, i grassi alimentari, dopo essere stati emulsionati dai sali biliari in micelle, vengono assorbiti dalla mucosa intestinale in forma di monogliceridi, acidi grassi non-esterificati (NEFA), colesterolo e fosfolipidi. La cellula intestinale a partire dai monogliceridi e dai NEFA provvede alla resintesi dei trigliceridi che vengono, insieme agli esteriferi del colesterolo, inglobati dall'apoB-48. I fosfolipidi ed il colesterolo libero si dispongono con i gruppi polari verso l'apoproteina e con quelli apolari verso il nucleo dei chilomicroni. I chilomicroni, prima di essere secreti si arricchiscono in superficie di apoproteine AI, AII e AIV e raggiungono la circolazione sistemica attraverso il dotto linfatico. I NEFA (soprattutto gli acidi grassi a catena media) che non sono utilizzati per la sintesi dei trigliceridi dalle cellule della mucosa intestinale sono trasportati direttamente

dall'albumina attraverso il circolo portale al fegato. Nella figura 2 viene schematizzato il sistema di trasporto dei lipidi alimentari.

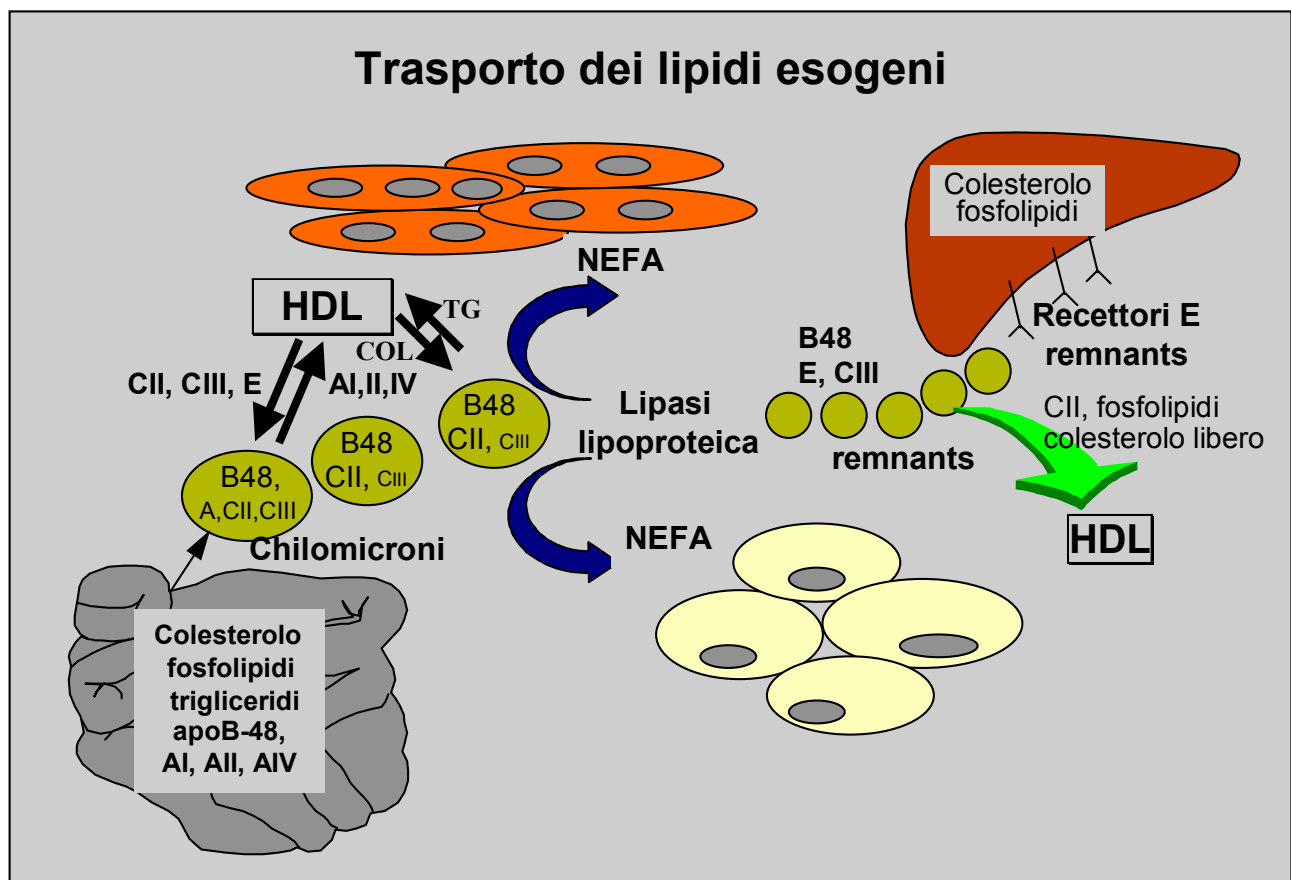


Figura 2

I chilomicroni una volta secreti in circolo cedono alle HDL le Apo AI, AII e AIV e ricevono in cambio le apo C-II, C-III e l'Apo-E. Gli scambi tra chilomicroni e HDL riguardano anche i lipidi e sono mediati dall'enzima CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) che trasferisce colesterolo esterificato dalle HDL ai chilomicroni in cambio di trigliceridi. Inizialmente, i chilomicroni contengono soprattutto l'apoC-II che svolge un ruolo di attivazione della lipasi lipoproteica (LPL). Questo enzima è sintetizzato dalle cellule del tessuto adiposo e muscolare e dopo essere secreto viene trasportato sull'endotelio dei capillari dove, legato ai proteoglicani eparan-solfati, interagisce con le lipoproteine ricche in trigliceridi. Dati recenti, suggeriscono che l'estremità aminoterminale dell'apo B favorirebbe il legame tra LPL e proteoglicani endoteliali. La LPL è tipicamente attivata

dall'iperinsulinemia post-prandiale, idrolizza i trigliceridi contenuti nella parte centrale dei chilomicroni e consente la captazione ed il deposito dei NEFA da parte nel tessuto adiposo e muscolare. All'interno delle cellule, i NEFA vengono riesterificati ed immagazzinati in forma di trigliceridi. Nel periodo post-assorbitivo, un'altra lipasi, la lipasi intracellulare, inibita dall'insulina e stimolata dalle catecolamine e dal GH, idrolizza i trigliceridi di deposito ed immette in circolo i NEFA. I chilomicroni che, per l'azione della lipasi lipoproteica, hanno ceduto buona parte dei trigliceridi tendono a perdere la conformazione sferica avendo un eccesso relativo di proteine e lipidi di superficie. Pertanto, cedono alle HDL parte dei fosfolipidi, colesterolo libero ed Apo CII mentre acquistano Apo E e colesterolo esterificato. Si formano così i chilomicroni remnants caratterizzati da minori dimensioni e contenuto relativamente ricco apoC-III ed apoE e colesterolo esterificato (alimentare e dalle HDL). La riduzione del rapporto Apo CII/CIII previene l'ulteriore idrolisi dei remnants da parte della lipasi lipoproteica, mentre la presenza di Apo E è indispensabile affinché i remnants siano riconosciuti dai recettori epatici e possano essere captati dal fegato. Questi recettori possono essere recettori LDL, LRP o proteoglicani disposti sulla superficie cellulare che riconoscono l'Apo E. Negli epatociti i chilomicroni vengono degradati e cedono i trigliceridi residui, il colesterolo ed i fosfolipidi introdotti con la dieta. Il fegato provvede alla escrezione del colesterolo attraverso la sintesi di acidi biliari e la secrezione della bile od alla distribuzione ai vari tessuti dell'organismo mediante il sistema di trasporto endogeno dei lipidi. La quantità di colesterolo nella dieta è in grado di modificare la velocità di produzione di acido colico. Aumentando sperimentalmente l'assunzione di colesterolo, aumenta il contenuto epatico di colesterolo e l'attività della colesterolo  $7\alpha$ -idrossilasi, enzima chiave della via classica della sintesi dell'acido colico. Tuttavia, il successivo incremento del pool intraepatico di acidi biliari con un meccanismo di feedback negativo inibisce la  $7\alpha$ -idrossilasi. In queste condizioni, assume rilevanza la via



alternativa di sintesi degli acidi biliari, regolata dall'enzima sterolo 27-idrossilasi che non viene influenzata dalla quantità di acido colico intraepatico.

### **Trasporto dei lipidi endogeni**

Questo sistema è costituito da due sub-sistemi che si basano su diverse apoproteine di struttura: l'Apo B100 e l'Apo A1. Il sistema dell'Apo B100 (VLDL-IDL-LDL) serve a distribuire i trigliceridi al tessuto adiposo e muscolare ed il colesterolo ed i fosfolipidi a vari tessuti periferici, particolarmente a quelli che sintetizzano ormoni o vitamine a struttura steroidea come le gonadi, il surrene e la cute (vitamina D). Il sistema dell'Apo A1 (HDL) serve a trasportare il colesterolo dai tessuti periferici al fegato od alle lipoproteine contenenti apo-B100.

Il trasporto dei lipidi endogeni dal fegato alla periferia è schematizzato nella figura 3.

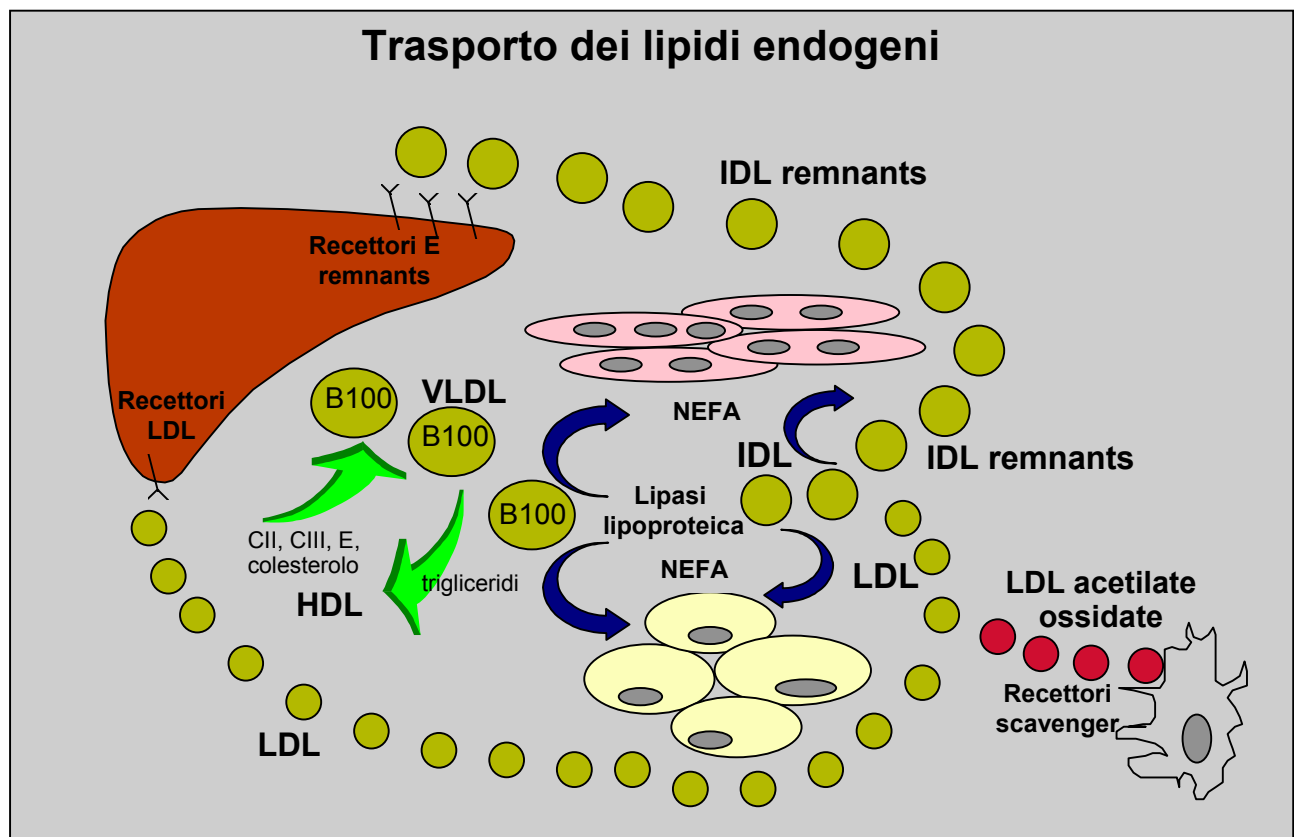


Figura 3

Nel reticolo endoplasmatico degli epatociti colesterolo esterificato, trigliceridi e fosfolipidi vengono assemblati con l'Apo B100 e secreti nel plasma come VLDL. La produzione delle VLDL è regolata da un complesso meccanismo. La sintesi di Apo B100 appare abbastanza costante ed indipendente dalla disponibilità di substrati e dall'azione ormonale. La regolazione più importante nella produzione delle VLDL avviene a livello post-traslazionale. A differenza delle altre proteine secretorie, l'Apo B (sia epatica che intestinale) dopo essere stata sintetizzata nel reticolo endoplasmatico rugoso non viene incanalata nel lume del reticolo per essere secreta, ma rimane legata alla membrana del reticolo ove interagendo con la "heat shock protein 70" può essere degradata attraverso il sistema dell'ubiquitina. Circa il 50-80% dell'Apo B100 dopo essere stato sintetizzato viene degradato. Il processo di degradazione è regolato da una proteina microsomiale, la MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) che è necessaria all'assemblamento dei trigliceridi con l'Apo B100 ed alla secrezione delle VLDL. Se la MTP è alterata da una mutazione genica non vengono secrete in circolo lipoproteine contenenti Apo B100 (abetalipoproteinemia). Una dieta ricca in trigliceridi aumenta la sintesi di MTP e la secrezione di VLDL. Oltre ai trigliceridi anche la disponibilità di colesterolo esterificato è in grado di regolare la secrezione delle VLDL. Infatti, se viene inibita la sintesi di colesterolo o la sua esterificazione si riduce la secrezione di Apo B100. Tra gli ormoni, è noto che l'ipersulinemia aumenta la quantità di Apo B100 che viene degradata e pertanto riduce la velocità di secrezione delle VLDL. In questo modo, l'iperinsulinemia post-prandiale limita la competizione per la LPL tra chilomicroni e VLDL. Nei diabetici insulino-deficienti (tipo 1) od insulino-resistenti (tipo 2) si verifica una maggiore produzione di VLDL.

La disponibilità di substrati (trigliceridi, colesterolo) influenza anche le dimensioni ed il tipo di lipoproteine Apo B100 secrete. Se vi è un eccesso di trigliceridi (diabete mellito tipo 2, obesità, assunzione di alcol etc.) saranno secrete delle VLDL di dimensioni maggiori, più ricche in trigliceridi. Al contrario, la perdita di peso comporta una riduzione della secrezione delle VLDL ed aumenta la secrezione epatica diretta delle LDL, che normalmente avviene in quantità trascurabili.

Una volta in circolo le VLDL ricevono dalle HDL le Apo CII, CIII ed E. Come descritto per i chilomicroni, la CETP media il passaggio di trigliceridi dalle VLDL alle HDL, in cambio di colesterolo esterificato. Più ricche di trigliceridi sono le VLDL, più attivi sono questi scambi con le HDL. La maggior parte dei trigliceridi contenuti nelle VLDL sono ceduti ai tessuti adiposo e muscolare ad opera della LPL (attivata dall'Apo CII ed inibita dall'Apo CIII). Il legame tra VLDL e LPL è facilitato dalla presenza di Apo E che ha una particolare affinità per i proteoglicani epara-solfati dell'endotelio. L'idrolisi delle VLDL da parte della LPL porta ad un progressivo aumento della disponibilità locale di acidi grassi che finisce con l'interferire con il legame tra LPL e proteoglicani e VLDL. Le VLDL così si staccano dall'endotelio e ritornano in circolo impoverite in trigliceridi. A causa delle dimensioni ridotte tendono a perdere le apoproteine di superficie, soprattutto le Apo C, meno l'Apo E. Si formano così le IDL che possono avere due vie cataboliche: essere captate dal fegato come avviene per i chilomicroni remnants o perdere ulteriormente trigliceridi e trasformarsi in LDL. Attualmente, non è noto quali siano i fattori che promuovono l'una o l'altra via catabolica delle IDL. Nell'uomo la maggior parte delle IDL viene trasformata in LDL che veicolano circa il 70% del colesterolo plasmatico. Le dimensioni delle VLDL sembrano avere un ruolo per il successivo destino catabolico delle VLDL. Le VLDL di grandi dimensioni sono difficilmente convertite in LDL, a differenza delle VLDL di piccole dimensioni. Le VLDL più grandi sono più ricche in trigliceridi e

scambiano attivamente, tramite la CETP, con le HDL. Le HDL in cambio dei trigliceridi cedono alle VLDL colesterolo esterificato; si formano così delle VLDL-IDL ricche in colesterolo esterificato (più delle stesse LDL). Questo eccesso di colesterolo non può essere smaltito dalla LPL e quindi non possono più formarsi le LDL. Il catabolismo di queste VLDL-IDL viene facilitato dall'Apo E che avrebbe una particolare affinità per le lipoproteine ricche in esteri di colesterolo. L'Apo E e, forse la stessa LPL, favoriscono l'interazione tra VLDL-IDL e recettori epatici sia LDL che LRP. L'importanza della Apo E è dimostrata dall'accumulo di IDL remnants in soggetti con apolipoproteine poco efficienti come l'Apo E2. Le VLDL povere in Apo E tendono ad essere più facilmente convertite in LDL. In questo processo svolge un ruolo importante la lipasi epatica che provvede all'ulteriore idrolisi delle IDL ed alla loro trasformazione in LDL.

Le LDL sono costituite da Apo B100, colesterolo e fosfolipidi. Il trasporto del colesterolo avviene per circa il 70% attraverso i recettori LDL che riconoscono l'Apo B100 e, solo il fegato mediante questo meccanismo capta circa il 50% del colesterolo circolante. All'interno delle cellule, il colesterolo, liberato dalle LDL, previene un suo eccessivo accumulo interagendo nel citosol con un fattore di trascrizione: la SREBP (*sterol response element binding protein*). L'interazione tra colesterolo e SREBP libera questa proteina dal legame con la membrana endoplasmatica e ne consente la migrazione nel nucleo ove inibisce la trascrizione dei geni per i recettori LDL, per HMG sintetasi e HMGCoA reductasi necessari per la sintesi di colesterolo endogeno. Questi meccanismi di feedback negativo evitano l'eccessivo accumulo di colesterolo ma non sono operativi se il colesterolo entra nella cellula con un meccanismo non-recettoriale. Il colesterolo plasmatico può essere captato dalle cellule anche mediante i recettori LRP, per semplice endocitosi, favorita dal legame tra LDL e proteoglicani della superficie cellulare, o tramite dei recettori spazzino (*scavenger*), presenti nei macrofagi. Il nome a questi recettori deriva

dalla loro particolare affinità per le LDL modificate (soprattutto ossidate) ed probabile che tramite questi recettori si verifica l'accumulo di colesterolo tipico dei macrofagi presenti nelle lesioni iniziali dell'aterosclerosi (*foam cells*).

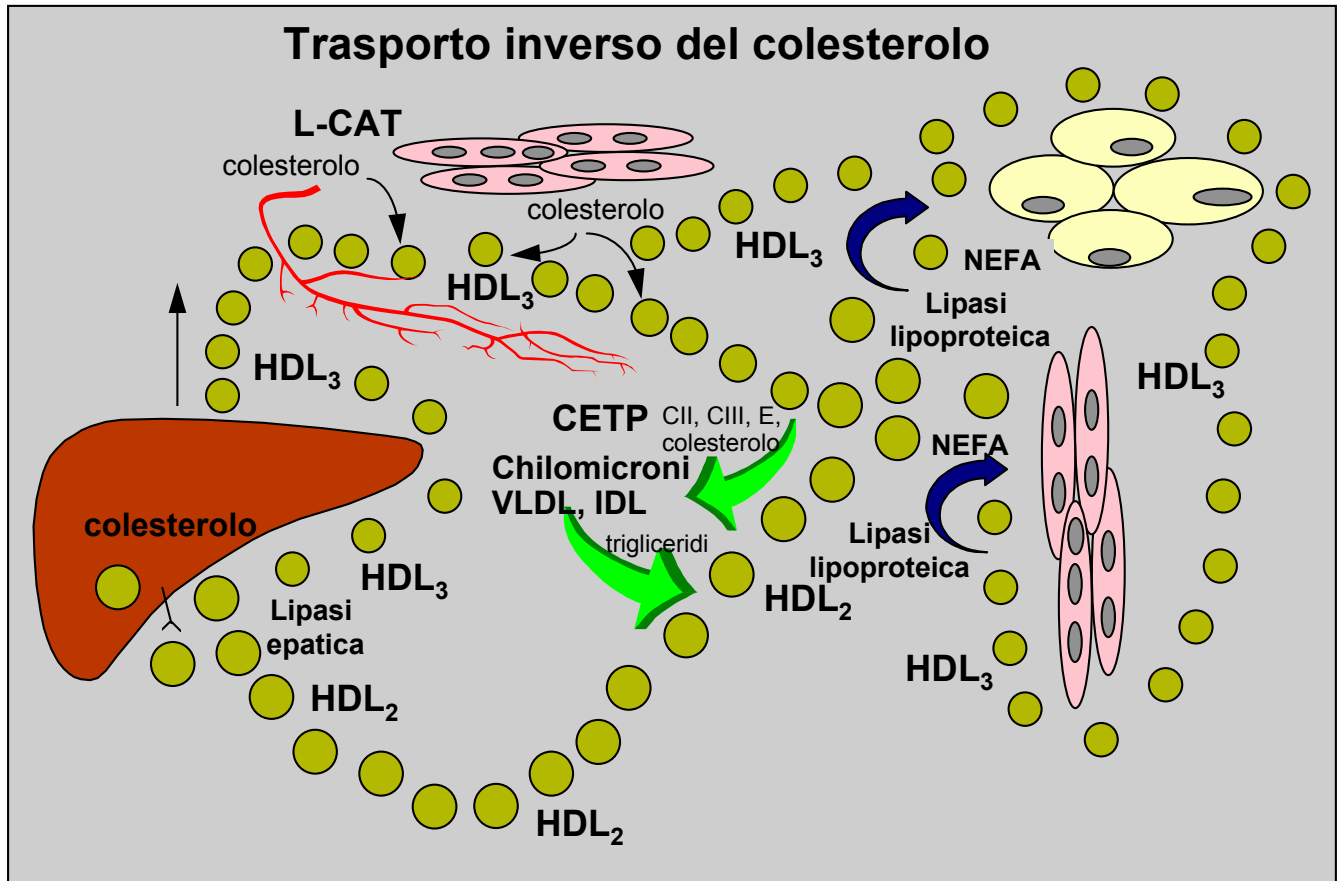


Figura 4

Il sistema delle HDL ha come proteina strutturale l'apoA-1. Questa apoproteina è sintetizzata dal fegato ed è assemblata prima della secrezione con fosfolipidi e l'apoA-II per formare le HDL<sub>3</sub> (figura 4). In circolo le HDL<sub>3</sub>, grazie all'attività dell'enzima L-CAT che esterifica il colesterolo libero tissutale e plasmatico, si arricchiscono in esteri del colesterolo, aumentando di dimensioni accettano altro colesterolo libero e le apoproteine C-II,C-III. Queste ultime vengono cedute ai chilomicroni ed alle VLDL. Aumentando di dimensioni le HDL<sub>3</sub> si trasformano nelle HDL<sub>2</sub> che hanno degli attivi scambi con i chilomicroni, le VLDL e le IDL. L'enzima *cholesteryl-ester-transfer-protein* (CETP) favorisce la cessione

contro-gradiente dalle HDL alle lipoproteine del sistema dell'apoB-100 di colesterolo esterificato in cambio di trigliceridi. L'importanza della CETP è documentata dai rari casi di deficit enzimatico totale nei quali si verifica un marcato incremento del colesterolo HDL. Le HDL2 arricchite in trigliceridi possono essere metabolizzate dalle lipasi epatica e lipoproteica e quindi riformare HDL3 oppure essere direttamente captate e degradate dal fegato. L'accelerato catabolismo epatico delle HDL2 ricche in trigliceridi spiega il comune riscontro di bassi livelli di colesterolo HDL in presenza di ipertrigliceridemia (vedasi triade aterogena nella sindrome metabolica).

### **CLASSIFICAZIONE DELL'IPERLIPOPROTEINEMIE**

Il modo più semplice di classificare le iperlipemie consiste nel distinguerle in ipercolesterolemie, ipertrigliceridemie e forme miste. Le dislipidemie possono essere conseguenti ad alterazioni primitive del metabolismo lipidico (mono o poligeniche) o secondarie ad altre patologie o trattamenti farmacologici.

A fini classificativi, prognostici e terapeutici è utile il dosaggio delle frazioni del colesterolo. Il colesterolo veicolato dalle HDL costituisce circa il 20% del totale e si può determinare nel sovrantante dopo precipitazione delle altre proteine plasmatiche. Se la trigliceridemia non supera i 400 mg%, il colesterolo contenuto nelle VLDL è in rapporto di 1:5 con i trigliceridi. Pertanto, il colesterolo LDL può essere calcolato secondo la seguente

formula: 
$$\text{Col LDL} = \text{Col tot} - \left( \text{Col HDL} + \frac{\text{TG}}{5} \right).$$

I valori patologici del colesterolo e trigliceridi variano in base a diversi fattori quali la popolazione il sesso e l'età dei soggetti. Valori superiori a 200 mg% di colesterolemia totale, a 130 mg% di colesterolemia LDL e/o inferiori a 40 mg% di colesterolemia HDL richiedono una terapia dietetica ed esercizio fisico regolare in quanto comportano un maggior rischio di coronaropatia. Una colesterolemia totale >240 mg%, una colesterolemia

LDL superiore a 160 mg% e/o un rapporto colesterolo HDL/LDL <0,3 sono sicuramente patologici e vanno trattati. L'incremento dei trigliceridi (sopra 200 mg%) costituisce un fattore di rischio se associato ad ipercolesterolemia od ad altri fattori di rischio aterosclerotico come il diabete.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha suggerito una classificazione fenotipica delle iperlipoproteinemie (Tabella 3) in 6 classi che ha il vantaggio di caratterizzare il tipo di lipoproteina (chilomicroni, VLDL, LDL) che è aumentato.

Fenotipo	Lipidi	Lipoproteine
I	Trigliceridi	Chilomicroni
IIa	Colesterolo	LDL
IIb	Colesterolo e trigliceridi (rapp.>1)	VLDL e LDL
III	Colesterolo e trigliceridi (rapp.0,3-1)	Chilomicroni e IDL remnants
IV	Colesterolo e trigliceridi (rapp.0,2-1))	VLDL
V	Trigliceridi	Chilomicroni e VLDL

Tabella 3

Poichè lo stesso fenotipo può essere conseguente a diverse cause, la classificazione dell'OMS è utile ma non è sufficiente per un inquadramento patogenetico dell'iperlipoproteinemia. La classificazione patogenetica distingue le iperlipoproteinemie in *primitive* (da causa genetica) e *secondarie* (associate ad altre patologie). Per diverse iperlipoproteinemie primitive è stato possibile individuare il difetto genetico consistente nella mutazione di un singolo gene ed il modo di trasmissione dominante o recessivo, per altre la patogenesi rimane da chiarire e si ritiene sia dovuta a difetti genetici multipli. Le forme primitive monogeniche sono elencate nella tabella 4. La più frequente delle forme poligeniche è l'ipercolesterolemia poligenica familiare.

Nome	Trasmissione	Difetto biochimico	Fenotipo
Deficit di lipoproteinlipasi	Recessiva	Deficit di lipoproteinlipasi	I
Deficit dell'apoC-II	Recessiva	Deficit dell'apoC-II	I o V
Ipercolesterolemia familiare	Dominante	Deficit dei recettori delle LDL	IIa
Disbetalipoproteinemia familiare	Recessiva	Deficit della apoE	III
Ipertrigliceridemia familiare	Dominante	Sconosciuto	IV
Iperlipidemia a fenotipi multipli	Dominante	Sconosciuto	IIa,IIb o IV

Tabella 4
-----------

Le iperlipoproteinemie secondarie comprendono diverse affezioni e trattamenti farmacologici possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di colesterolo e trigliceridi.

## Ipercolesterolemie

### *Ipercolesterolemia familiare monogenica*

Questa affezione è dovuta ad una mutazione dei recettori ApoB-LDL che nella forma eterozigote interessa una persona ogni 500 (il 5% di tutte le ipercolesterolemie primitive).

Il conseguente incremento del colesterolo LDL è pari a circa 2-3 volte negli eterozigoti e a 6-8 volte negli omozigoti. Il difetto della proteina recettoriale può occorre a vari livelli: sono state descritte delezioni o duplicazioni della sequenza amino acidica, mutazioni puntiformi causate da alterazioni del gene, situato sul cromosoma 19, che codifica il recettore. Le conseguenze funzionali sono varie: possiamo avere un'assente sintesi del recettore, un mancato trasporto sulla superficie cellulare, l'assenza di legame con l'ApoB delle LDL, la mancata internalizzazione del complesso recettore-LDL o il mancato riciclaggio in superficie del recettore dopo internalizzazione.

Il quadro clinico della forma omozigote è molto precoce e caratterizzato dalla comparsa di xantomi cutanei e tendinei e di un'aterosclerosi coronarica accelerata con episodi di infarto già nella seconda decade di vita. Le manifestazioni della forma eterozigote sono simili ma più tardive. Le complicanze vascolari compaiono nella terza/quarta decade di vita nel sesso maschile e circa 10 anni dopo nelle donne. La colesterolemia è elevata sin dalla nascita e gli eterozigoti con meno di 20 anni hanno valori compresi tra 230 e 500 mg%, gli adulti



valori tra 300 e 600 mg%. Gli xantomi sono dovuti all'accumulo di colesterolo nei macrofagi tissutali che infiltrano la cute ed i tendini. Gli xantomi tendinei sono diagnostici dell'ipercolesterolemia familiare, si localizzano nei tendini dei muscoli estensori con sede elettiva nei tendini di Achille. Gli xantomi cutanei più tipici, ma non necessariamente diagnostici di ipercolesterolemia, sono il palpebrale (xantelasma) ed il piano che si localizza sulle superfici flessorie e alla pliche delle mani. Il deposito di colesterolo all'interno della cornea si manifesta con l'arco corneale o gerontoxon, che si può anche osservare in soggetti anziani normocolesterolemici, ma che è suggestivo di ipercolesterolemia familiare se compare in adolescenti o giovani.

La diagnosi della forma omozigote è semplice, quella della forma eterozigote si basa sulla presenza di un'iperliproteinemia con fenotipo IIa che interessa il 50% o più dei parenti di primo grado, con valori di colesterolemia totale compresi tra 300 e 600 mg% associati alla presenza di xantomi tendinei e cutanei e di aterosclerosi precoce. La diagnosi con il difetto dell'apoB-100 può essere posta identificando la mutazione dell'apoproteina mediante PCR (*polymerase chain reaction*). La terapia si basa sull'uso, spesso associato, delle resine (da 4 a 20 g/die) e delle statine che consente di ridurre, ma difficilmente di normalizzare, la colesterolemia negli eterozigoti e la scomparsa o la riduzione degli xantomi. Negli omozigoti la terapia di elezione consiste nell'afesi delle LDL ed è efficace il trapianto di fegato.

### *Ipercolesterolemia familiare poligenica*

Ha notevole importanza da un punto di vista clinico in quanto comprende da sola circa l'85% di tutte le ipercolesterolemie. La diagnosi viene posta in tutti i casi di ipercolesterolemia con fenotipo IIa che insorgono dopo la pubertà, senza xantomi tendinei e presenti in meno del 10% dei parenti di primo grado. In pratica, si tratta di una diagnosi di esclusione delle forme a trasmissione autosomica dominante (ipercolesterolemia

familiare, iperlipoproteinemia a fenotipi multipli). La terapia si avvale della dieta, attività fisica, resine e/o statine.

## **Ipertrigliceridemie**

### **Iperchilomicronemia**

#### *Deficit familiare di lipoproteinlipasi*

Questo deficit enzimatico si trasmette per via autosomica recessiva e comporta un blocco del metabolismo dei chilomicroni. Le prime manifestazioni cliniche si hanno nell'infanzia e sono caratterizzate da quadri di addome acuto conseguente a pancreatiti ricorrenti e dalla presenza di xantomi eruttivi (papule giallastre con alone eritematoso distribuite nelle zone cutanee sottoposte a pressione). L'accumulo di istiociti ricchi di trigliceridi causa epatomegalia e splenomegalia, mentre non si osserva un aumento dell'aterosclerosi. La diagnosi viene confermata dalla presenza di un sovrantante cremoso (chilomicroni) con infrantante limpido nel siero lasciato per 12 ore a 4°C e dalla normale presenza della apoC-II. La terapia consiste in una dieta povera di grassi (circa 20 g/die) con preferenza di grassi a catena intermedia (6-10 atomi di carbonio) che si legano direttamente all'albumina e non necessitano dei chilomicroni per essere trasportati in circolo.

#### *Deficit familiare di ApoC-II*

Il quadro clinico risultante dal deficit dell'apoproteina che attiva la lipoproteinlipasi è sovrapponibile a quello del deficit enzimatico prima descritto. La diagnosi differenziale tra le due forme si basa sull'assenza dell'apoC-II all'elettroforesi delle VLDL. La terapia oltre alla dieta povera di grassi si può giovare dell'uso di plasma di soggetti sani nel caso di pancreatiti acute.

### *Ipertrigliceridemia familiare*

Si tratta di un'affezione frequente a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da un incremento delle VLDL (e raramente anche dei chilomicroni). La patogenesi non è chiara, sembra esserci un difetto del catabolismo delle VLDL. L'ipertrigliceridemia compare dopo la pubertà; spesso si manifesta in pazienti adulti con diabete mellito di tipo II, ipertensione arteriosa, obesità ed iperuricemia contribuendo al quadro della sindrome plurimetabolica. La diagnosi si basa sulla presenza di una trigliceridemia compresa tra 200 e 500 mg% (fenotipo IV, raramente V), in assenza di patologie associate, o superiore a 500 se è presente diabete e nel riscontro di ipertrigliceridemia in almeno il 50% dei parenti di primo grado. La terapia consiste nella dieta ed, eventualmente, olii di pesce e/o fibrati.

### **Forme miste (ipercolesterolemie ed ipertrigliceridemie)**

#### *Iperlipemia familiare combinata*

E' caratterizzata dalla presenza nel paziente ed in almeno il 50% dei suoi parenti di primo grado di una iperlipoproteinemia con fenotipo variabile tra il IIa, il IIb od il IV. Nel corso del tempo, in relazione alla dieta o a patologie associate, il fenotipo può modificarsi nello stesso soggetto. La trasmissione del difetto è autosomica dominante ma il gene mutato non è stato ancora identificato. Si ritiene che alla base dell'affezione ci sia un'iperproduzione di VLDL che a seconda dell'efficacia dei sistemi di conversione delle VLDL in LDL comporti la variabile espressione fenotipica. La diagnosi clinica è suggerita dalla presenza negli esami di laboratorio eseguiti nel tempo dallo stesso soggetto e dai suoi familiari di un'ipercolesterolemia (comprende circa il 10% di tutte le ipercolesterolemie) che si alterna con un'ipertrigliceridemia, dall'assenza di ipercolesterolemia prima della pubertà e di xantomi (ipercolesterolemia familiare) e dalla presenza di una precoce vasculopatia aterosclerotica. La terapia si basa sulla dieta, attività fisica (di regola il colesterolo HDL è

basso). Se predomina l'incremento del colesterolo si preferiscono alle resine, che aumentano i trigliceridi, le statine; se c'è ipertrigliceridemia si possono usare i fibrati.

#### *Iperlipoproteinemia di tipo III (della banda larga beta)*

Questo rara malattia a trasmissione autosomica recessiva è dovuta ad una mutazione del gene che codifica la sintesi dell'apoE. Nella popolazione generale il gene per l'apoE è polimorfo. Esistono tre alleli E<sup>2</sup>, E<sup>3</sup>, E<sup>4</sup> che codificano delle apoE che differiscono per un singolo aminoacido. Il più comune è l'E<sup>3</sup>, mentre il più raro è E<sup>2</sup>; la combinazione E<sup>2</sup>/E<sup>2</sup> nello stesso individuo si verifica in un soggetto su 100 e si riscontra nei pazienti affetti da iperlipoproteinemia familiare tipo III. Poiché l'affezione si osserva solo in un soggetto ogni 10.000, affinché essa si manifesti è necessaria la combinazione con altre patologie primitive (ipercolesterolemia familiare, dislipidemia a fenotipi multipli) o secondarie (diabete, obesità, ipotiroidismo) del metabolismo lipidico. La sostituzione aminoacidica dell'apo-E causa una meno efficiente captazione epatica dei chilomicroni e delle IDL remnants che si manifesta clinicamente quando concorrono altre cause di incremento in circolo delle VLDL.

Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di aterosclerosi precoce (tra i 20 ed i 30 anni) con xantomi cutanei. Caratteristico è il palmare striato (colorazione giallastra alle pieghe delle mani e delle dita), meno tipici sono i tuberosi (gomiti, ginocchia) e lo xantelasma.

Il sospetto diagnostico viene suggerito dal quadro clinico e dalla presenza di un rapporto tra colesterolo e trigliceridi compreso tra 0,3 e 1 nel plasma e superiore a 0,3 nelle VLDL. In circolo sono presenti elevate quantità di chilomicroni ed IDL remnants che all'elettroforesi migrano in posizione beta pre-beta dando origine al quadro della "banda beta larga". Per questo motivo l'affezione è anche indicata con il termine di disbetalipoproteinemia familiare. Per porre la diagnosi di certezza è necessario l'*isoelettrofocusing* che consente di

dimostrare il genotipo E<sup>2</sup>/E<sup>2</sup>. Data la coesistenza di un altro disturbo del metabolismo lipidico questo va individuato ed è utile il dosaggio degli ormoni tiroidei.

La terapia si basa nel trattamento delle cause della dislipidemia associata (diabete, obesità, ipotiroidismo) e, se necessario, sull'uso di fibrati.

### **Dislipidemie secondarie**

Le più comuni dislipidemie secondarie sono elencate nella tabella 5. Tra queste una descrizione dettagliata merita la dislipidemia diabetica.

<b>Causa</b>	<b>Fenotipo</b>	<b>Note</b>
Diabete mellito	IV, V o IIb	Presenza di LDL piccole e dense (aterogene) e riduzione HDL
Ipotiroidismo	IIa, IIb	La colesterolemia può essere usata quale indice dell'efficacia terapeutica
Alcool	IV,V	Si associa spesso a pancreatiti
Sindrome nefrosica	IIb, IIa	Si osserva in presenza di ipoalbuminemia
Beta-bloccanti	IV	Soprattutto i non-selettivi
Diuretici	IIb,IV	Soprattutto i tiazidici
Estrogeni	IV,V	Aumentano la sintesi delle VLDL

Tabella 5

#### *Dislipidemia diabetica*

Più dell'80% dei pazienti con diabete mellito muore per patologie conseguenti ad aterosclerosi come l'infarto del miocardio, l'ictus cerebrale o la gangrena degli arti inferiori. Gli studi epidemiologici dimostrano che i pazienti diabetici hanno un rischio di mortalità per cardiopatia ischemica da due a quattro volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici.

Negli ultimi anni, gli studi di fisiopatologia delle alterazioni caratteristiche del metabolismo delle lipoproteine nel diabete hanno consentito di chiarire il ruolo della dislipidemia nella patogenesi dell'aterosclerosi ed i motivi della sua particolare aggressività. I pazienti con diabete mellito di tipo 2 rispetto ai non-diabetici hanno più di frequente elevati livelli di trigliceridemia e ridotti livelli di colesterolemia HDL, mentre colesterolemia totale e LDL sono simili a quelli della popolazione non-diabetica.

L'ipertrigliceridemia spesso precede la comparsa clinica del diabete ed è caratteristica della sindrome metabolica. Con questo termine si indica l'associazione di diverse affezioni che aumentano il rischio di mortalità cardiovascolare e che hanno come comune denominatore l'obesità androide (o viscerale) e l'iperinsulinemia. Si ritiene che il *primum movens* della sindrome metabolica sia l'eccesso di grasso viscerale che associato alla sedentarietà si traduce in un aumentato afflusso di acidi grassi non esterificati (NEFA) al fegato. I NEFA si depositano localmente (steatosi epatica) e promuovono la gluconeogenesi. In periferia, i NEFA competono con il glucosio per l'utilizzazione muscolare. Si verifica, pertanto, un incremento della glicemia che stimola la secrezione insulinica. Iperinsulinemia ed iperglicemia a loro volta inducono ulteriore insulino-resistenza. L'insulino resistenza comporta specifiche alterazioni del metabolismo lipoproteico. L'insulino resistenza comporta un aumento della lipolisi, aumentato afflusso di NEFA al fegato, minore inibizione della produzione delle VLDL che si arricchiscono in trigliceridi e permangono più a lungo in circolo a causa della ridotta idrolisi da parte della lipasi lipoproteica. Durante l'assorbimento del pasto i chilomicroni competono con le VLDL per l'idrolisi. Si verifica, pertanto, ipertrigliceridemia a digiuno e post-prandiale. La presenza in circolo di VLDL ricche in trigliceridi promuove lo scambio di particelle lipidiche tra VLDL da un lato e HDL e LDL dall'altro, mediato dall'enzima CETP. Le VLDL cedono trigliceridi ed accettano colesterolo con formazione di HDL e di LDL ricche in trigliceridi. Queste lipoproteine costituiscono un substrato ottimale per la lipasi epatica. La lipasi epatica catabolizza le HDL ricche in trigliceridi e idrolizza le LDL. Si avrà pertanto una ridotta concentrazione di HDL in circolo e si formano le LDL piccole e dense. Austin e coll. hanno dimostrato che concentrazioni di trigliceridemia superiori a 130 mg% rappresentano la soglia per il passaggio delle LDL dal pattern A (prevalenza di LDL di diametro >25,5 nm) al pattern B (prevalenza di LDL di diametro <25,5 nm). Questo

valore concorda con i dati epidemiologici del *Paris Prospective Study* che dimostrano che pazienti il 72% dei diabetici che moriva per infarto del miocardio aveva una trigliceridemia superiore a **132 mg%** .

Pertanto, la dislipidemia diabetica si caratterizza per la presenza della cosiddetta triade aterogena :

1. *Ridotto colesterolo HDL*

2. *Aumento LDL piccole e dense*

3. *Ipertrigliceridemia*

La particolare aggressività aterogenetica è dovuta al diminuito trasporto inverso del colesterolo e alla facilità con cui le LDL piccole e dense attraversano l'endotelio e vanno incontro ad ossidazione. E' probabile che la glicosilazione delle HDL comprometta ulteriormente il trasporto inverso del colesterolo e la glicosilazione delle LDL facilitandone l'ossidazione. Inoltre, la frequente presenza nei pazienti diabetici di alterazioni emocoagulative (iperfibrinogenemia, aumento del PAI-1) può contribuire agli eventi trombotici.

Obiettivi terapeutici nei pazienti diabetici:

**Colesterolemia LDL:** l'*American Diabetes Association* (ADA) sulla base degli studi epidemiologici e dei recenti risultati dell'efficacia degli studi di prevenzione secondaria nella riduzione della mortalità in pazienti diabetici (4S, CARE) suggerisce di mantenere il colesterolo **LDL** entro **130 mg%** nei diabetici senza macroangiopatia e entro **100 mg%** nei pazienti con macroangiopatia. A causa della rapida evoluzione della cardiopatia ischemica (CHD) nei pazienti diabetici, alcuni esperti dell'ADA propongono **100 mg%** di colesterolo LDL per tutti i diabetici, anche in assenza di CHD.

**Trigliceridemia:** l'European NIDDM Study Group, sulla base degli studi epidemiologici, suggerisce di mantenere la trigliceridemia nei diabetici entro **150 mg%**. Un recente studio

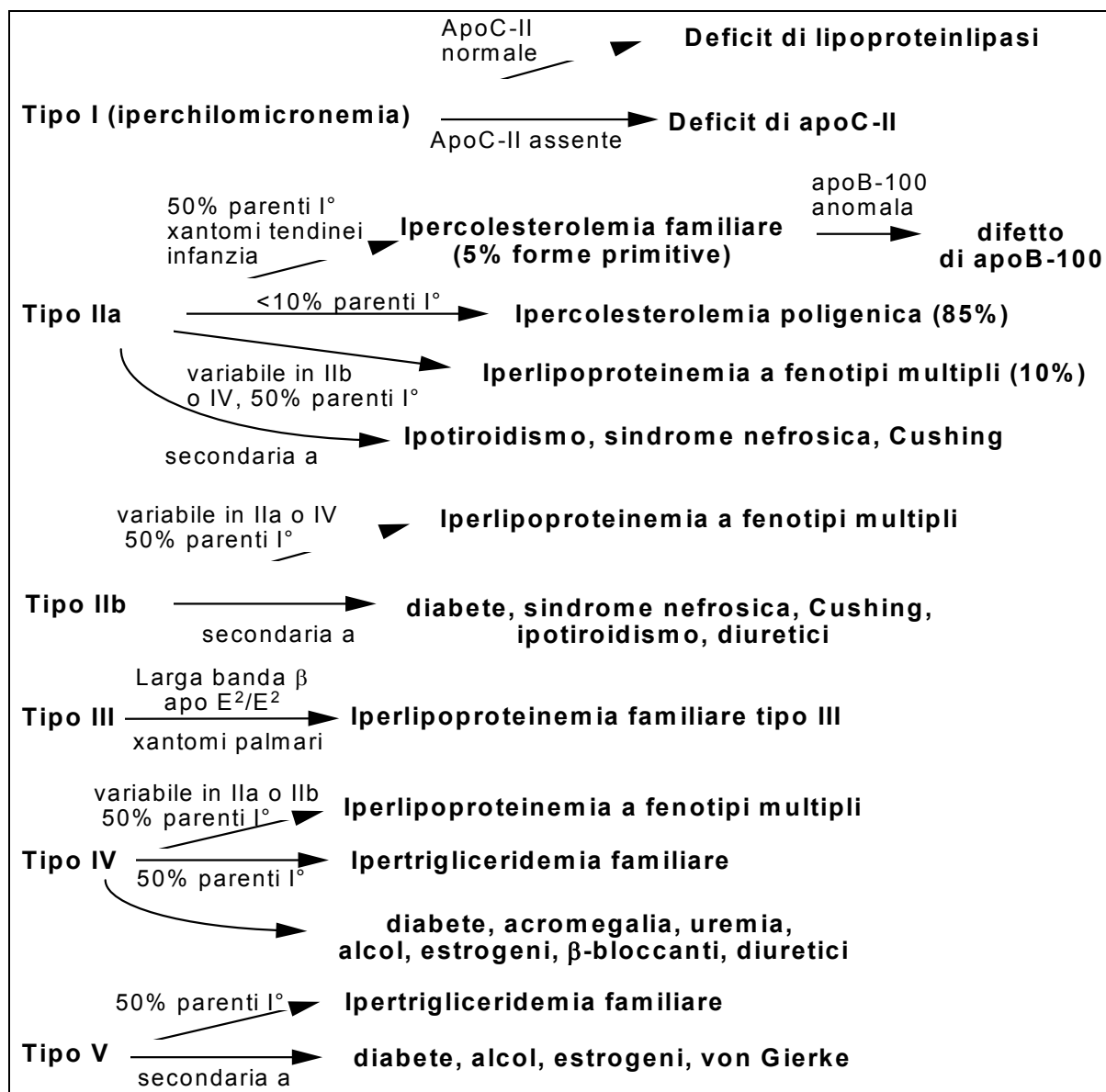
di intervento (VA-HIT) ha dimostrato che la terapia con Gemfibrozil (fibrati) attraverso una riduzione del 30% della trigliceridemia ed un modesto ma significativo incremento del COL HDL riduce la mortalità cardiovascolare in pazienti diabetici e non-diabetici.

La terapia della dislipidemia diabetica si avvale inizialmente della dieta combinata con l'attività fisica (vedi dopo). Se dopo tre mesi non si raggiungono gli obiettivi terapeutici è necessario integrare con la terapia farmacologica.

### Approccio diagnostico delle dislipidemie

Nella tabella 6 è riportato uno schema riassuntivo utile ad un rapido inquadramento diagnostico delle iperlipoproteinemie.

Tabella 6





Nella gran parte dei casi per diagnosticare un'iperlipoproteinemia sono sufficienti l'anamnesi familiare, l'esame clinico ed il dosaggio della colesterolemia e della trigliceridemia. Raramente, deve essere richiesta per un sospetto tipo III (rapporto tra colesterolo e trigliceridi nel plasma è compreso tra 0,3 e 1) l'elettroforesi lipoproteica e l'*isoelettrofocusing*, nel tipo I il dosaggio dell'ApoC-II e dinanzi ad un'ipercolesterolemia familiare la sequenza aminoacidica dell'ApoB-100.

### **TERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE**

La terapia delle dislipidemie si avvale della dieta, dell'attività fisica e dei farmaci ipolipemizzanti. L'intensità dell'azione terapeutica deve essere maggiore in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (cardiopatía ischemica, diabete mellito, fumo, ipertensione arteriosa, familiarità). In particolare, la presenza di una cardiopatía o di una vasculopatía ischemica documentate richiede la riduzione del COL LDL a valori inferiori a 100 mg%. Lo stesso obiettivo terapeutico è appropriato nei pazienti con ipercolesterolemia e altri due fattori di rischio cardiovascolare, soprattutto se diabetici. Per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia i valori ottimali sono inferiori a 200 o 150 mg%. A differenza dell'ipercolesterolemia, la trigliceridemia è facilmente modificabile con attento regime dietetico (sospensione dell'alcol e dei carboidrati semplici) associato ad attività fisica.

#### **Dieta**

Diversi studi di intervento dimostrano l'efficacia della dieta nel ridurre la colesterolemia e la trigliceridemia e la mortalità cardiovascolare. Il migliore risultato (riduzione del 10-15% dei lipidi plasmatici) si ottiene con una dieta con un apporto calorico proveniente dai grassi compreso tra il 26 ed il 30% delle calorie totali. Mantenendo le calorie totali apportate dai grassi saturi a valori inferiori al 7-10% si riesce a contenere l'introito giornaliero di colesterolo a valori inferiori a 300 mg%. Riduzioni ulteriori dei grassi dietetici non sono

vantaggiose perché costringono ad aumentare troppo l'introito dei carboidrati che a loro volta tendono ad aumentare la trigliceridemia.

Per favorire l'adesione alla dieta del paziente è necessario motivare ed istruire adeguatamente il paziente.

Perché la dieta sia efficace a lungo termine deve essere accettata dal paziente come un nuovo *stile di vita* in combinazione con l'attività fisica. Se il paziente è in sovrappeso deve essere ipocalorica per 200-300 Kcal al di. Diete più drastiche non sarebbero accettate a lungo termine. Le calorie provenienti dai grassi saturi devono essere tra il 7 ed il 10%, quelle dai grassi totali tra il 26 ed 30%, quelle dai carboidrati complessi tra il 53-57% e quelle dalle proteine circa il 15% delle calorie totali. Bisogna assicurare 20 g di fibre per ogni 1000 Kcal introdotte. Il massimo beneficio si ottiene quando la dieta è associata all'esercizio fisico come dimostrano i risultati dell'ODES (Oslo Diet and Exercise Study)

### **Esercizio fisico**

L'esercizio fisico di tipo aerobico praticato in maniera regolare (per esempio 20 minuti al giorno oppure 35-40 minuti 3\4 volte a settimana) riduce il rischio di mortalità cardiovascolare. La riduzione del rischio cardiovascolare è direttamente proporzionale al tempo totale dedicato all'attività aerobica nel corso dell'anno. La riduzione della mortalità cardiovascolare è verosimilmente conseguente a molteplici effetti benefici conseguenti alla pratica dell'esercizio fisico aerobico. Essi includono il calo di peso (in particolare del grasso viscerale), un abbassamento della pressione arteriosa, l'aumento del colesterolo HDL, la riduzione delle LDL piccole e dense, il decremento dei trigliceridi e della glicemia. Pertanto, l'esercizio fisico va sempre consigliato ai pazienti con dislipidemia, in particolare a coloro che hanno problemi di sovrappeso e sindrome metabolica. Soprattutto questi ultimi che richiedono un calo ponderale devono essere adeguatamente istruiti e motivati e

devono sapere che la sola dieta non è sufficiente in quanto porta ad una perdita sia di massa grassa che magra.

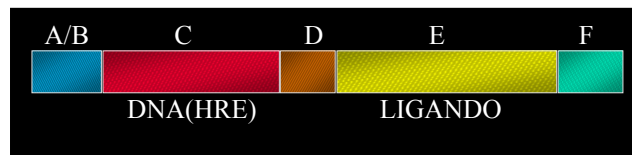
### **Terapia farmacologica**

I principali farmaci ipolipemizzanti sono i sequestranti biliari, i fibrati e gli inibitori della sintesi del colesterolo (statine).

*I sequestranti biliari* (colestiramina, colestipolo) sono delle resine che agiscono attraverso la riduzione del riassorbimento intestinale del colesterolo escreto dal fegato sotto forma di sali biliari. Questo meccanismo ha l'inconveniente di ridurre la concentrazione di colesterolo libero negli epatociti che aumenta la sintesi di colesterolo e diminuisce l'espressione dei recettori per le LDL. Ciò spiega la riduzione dell'efficacia terapeutica che si può osservare nel corso del trattamento con resina e l'azione ipocolesterolemizzante sinergica ottenibile con l'associazione resina-statine. Il *Lipid Research Clinic Trial* ha dimostrato che la terapia con le resine in prevenzione primaria riduce significativamente del 9 % la colesterolemia totale e del 19% il rischio di mortalità cardiovascolare. Gli effetti indesiderati delle resine includono stipsi, meteorismo e riduzione dell'assorbimento di altri farmaci (digossina, coumadin) che, pertanto, vanno somministrati ad almeno tre ore di distanza. Inoltre, i sequestranti biliari tendono ad aumentare la trigliceridemia, soprattutto nei pazienti con ipertrigliceridemia. Per questo motivo è opportuno evitare l'uso isolato della resina nei pazienti con dislipidemia combinata. L'assunzione delle resine al mattino prima di colazione consente di sequestrare una maggiore quantità di colesterolo a causa dell'accumulo durante il digiuno notturno dei sali biliari nella cistifellea. La posologia della colestiramina varia da 4 a 20 g/die, in un'unica somministrazione; per migliorare la palatabilità la resina può essere disciolta in un succo di arancia.

*I fibrati* (gemfibrozil, bezafibrato, fenofibrato, tabella 7) non modificano sostanzialmente o riducono di poco la colesterolemia LDL, aumentano il colesterolo HDL dal 5 al 20% e

riducono la trigliceridemia dal 30% al 60%. Il fenofibrato riduce significativamente uricemia e fibrinogenemia. Il meccanismo d'azione dei fibrati è legato dall'attivazione dei PPARs alfa (epatici). I PPARs (*peroxisome proliferator activator receptors*) sono dei recettori eterodimerici appartenenti alla superfamiglia dei recettori nucleari costituiti da sei *domains* (Figura 5).



Il *domain* C provvede all'interazione con le sequenze di DNA dette HRE (*hormone responsive elements*) responsabili della trascrizione degli RNA messaggeri di proteine coinvolte nella regolazione del metabolismo lipidico. Il *domain* E interagisce con il ligando. Il ligando naturale per i PPARs alfa sono gli acidi grassi poliinsaturi. I fibrati mediante l'attivazione dei PPAArs stimolano la sintesi della apoproteine delle HDL, ApoAI e ApoAII. L'incremento della colesterolemia HDL è facilitato indirettamente dall'effetto ipotrigliceridemizzante. Quest'ultimo è dovuto ad un effetto su diversi siti d'azione. La stimolazione dei PPARs aumenta la sintesi della lipasi lipoproteica, della proteina responsabile del trasporto intra-cellulare dei NEFA, della ACO (ossidazione acidi grassi), di enzimi coinvolti nella sintesi dei trigliceridi e nella chetogenesi, mentre inibisce la sintesi di ApoCIII (apoproteina che inibisce la lipasi lipoproteica). Si ha, pertanto, una

Tabella 7

<b>Fibrati</b>	<b>Posologia die</b>
Bezafibrato	400-600 mg
Fenofibrato	200 mg
Gemfibrozil	1-2 g

minore produzione di VLDL ed un'aumentata idrolisi dei chilomicroni e delle VLDL. Il fenofibrato è in grado di

ridurre anche la fibrinogenemia e l'uricemia.

I trials clinici: *Helsinki Heart Study* e *VA-HIT (Veteran Administration HDL Cholesterol Intervention Study)* hanno dimostrato che la terapia con fibrati (gemfibrozil) è in grado di ridurre la mortalità coronarica in prevenzione secondaria. Tra gli effetti collaterali dei fibrati vanno tenuti presenti l'intolleranza gastrica, la litiasi biliare e la miopatia. Quest'ultima complicanza può essere prevenuta monitorando ogni 3-6 mesi GOT, GPT e CPK ed evitando la somministrazione dei fibrati ai pazienti con insufficienza renale.

Le statine (Tabella 8) riducono il colesterolo LDL in percentuali variabili tra il 10 ed il 50% a seconda del dosaggio e del tipo di statina, non modificano sostanzialmente o aumentano di poco il colesterolo HDL. Per quanto riguarda la trigliceridemia gli effetti variano da non-significativo a decrementi sino al 30%. La simvastatina e, soprattutto, l'atorvastatina hanno un maggiore effetto ipotrigliceridemizzante.

Le statine riducono la colesterolemia mediante l'inibizione dell'enzima chiave della sintesi

Tabella 8

<b>Statine</b>	<b>Posologia die</b>
Simvastatina	5-20 mg
Pravastatina	10-40 mg
Fluvastatina	20-40 mg
Atorvastatina	10-80 mg
Cerivastatina	0,2-0,3 mg

del colesterolo (HMGC<sub>o</sub>A reductasi). La riduzione del colesterolo libero intracellulare aumenta l'espressione sulle membrane cellulari dei recettori per le LDL. L'azione ipotrigliceridemizzante è dovuta ad una minore produzione epatica di VLDL. Gli effetti collaterali

includono disturbi gastrointestinali e raramente miosite. Nessun caso di rabdomiolisi è stato osservato in trials clinici quali 4S e WOSCOP. Più comune (1-2 casi su 100) è un incremento superiore a 3 volte del CPK che richiede la sospensione del trattamento. Perciò, è opportuno un controllo di CPK, GOT e GPT dopo 1-2 settimane dall'inizio della terapia.

Il raggiungimento degli obiettivi terapeutici può richiedere l'associazione statine+fibrati. Questa terapia all'inizio aveva creato allarme per il rischio di miosite e rabdomiolisi.

L'analisi critica dei primi dati pubblicati e i trial clinici più recenti limitano questa eventualità a circa l' 1%. A fini preventivi, il controllo di CPK, GOT e GPT consente di prevenire tale patologia mediante la sospensione precoce dei farmaci.