

Paolo Fornengo

Dislipidemie

Il colesterolo è la molecola “più decorata” in biologia, se si considera che ben 13 premi Nobel, dal 1928, se ne sono occupati, assieme alle sue interazioni con la parete vascolare, responsabile dell'aterosclerosi e degli eventi cardiovascolari (si veda il Capitolo 4).

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria; considerando il fatto che le alte concentrazioni plasmatiche di colesterolo, soprattutto di quello legato alle lipoproteine a bassa densità, o LDL (Low Density Lipoprotein), sono uno dei principali fattori di rischio, per molti anni si è ritenuto che l'aterogenesi consistesse principalmente nell'accumulo di lipidi nella parete vascolare. In realtà, le placche aterosclerotiche instabili, responsabili degli eventi cardiovascolari, rappresentano il risultato di una serie di risposte cellulari e molecolari molto specifiche, riferibili al modello della malattia infiammatoria cronica.

Nella loro globalità, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei Paesi industrializzati; le complicanze cliniche della cardiopatia ischemica sono uno dei principali motivi di incremento della spesa sanitaria e delle cause di invalidità. Rappresentano, pertanto, un problema sanitario di rilevanza enorme. Molti Paesi

hanno preso coscienza di questa emergenza e hanno impostato efficaci campagne di prevenzione sia individuali sia nazionali, che hanno iniziato a modificare i trend temporali di incidenza di queste patologie. In effetti, il numero di eventi coronarici è in chiara riduzione nei Paesi del Nord America, in Australia e nell'Europa occidentale e settentrionale. Al contrario, tali patologie stanno aumentando in maniera allarmante nell'Europa centrale e orientale e nei Paesi dell'ex Unione Sovietica. Questi dati sono sovrapponibili per maschi e femmine. L'Italia e i Paesi del bacino del Mediterraneo sono considerati a minore incidenza di malattie cardiovascolari. Questo dato deriva da studi osservazionali, in particolare il Seven Countries Study, e si basa su motivazioni di ordine genetico e ambientale. Nelle popolazioni del Sud Europa esistono sicuramente delle caratteristiche genetiche peculiari, ma è soprattutto l'alimentazione tipica di queste zone a presentare potenzialità protettive particolari, legate al basso consumo di grassi saturi e colesterolo e all'elevato utilizzo di cibi di origine vegetale e di pesce. Questo dato non è uniforme su tutto il territorio nazionale: il Nord Italia presenta dei trend positivi superiori al Sud.

11

Iperlipoproteinemie ed eziologia dell'aterosclerosi

Le osservazioni riguardanti le diverse incidenza e prevalenza della malattia in aree dove le abitudini di vita e di alimentazione appaiono molto differenti ha da sempre colpito l'attenzione dei diversi studiosi. In particolare, è risultato subito evidente un rapporto tra consumo di grassi animali e tendenza a sviluppare la malattia.

La relazione esistente tra ipercolesterolemia e aterosclerosi è del resto nota da molto tempo e numerose sono state le conferme sperimentali a favore di uno stretto rapporto tra apporto lipidico (o, meglio, di determinati lipidi) e aterosclerosi. La teoria lipidica dell'aterosclerosi è nata nei primi anni del Novecento, dagli studi pionieristici di Anitschkow e Ignatowski, che sono riusciti a dimostrare che un'alimentazione ricca di colesterolo induceva nell'animale un esteso danno vascolare. Più recentemente (1973), un veterinario giapponese, Watanabe, è riuscito a individuare un ceppo di conigli (che da allora vengono chiamati conigli Watanabe) con livelli di colesterolo 10 volte superiori a quelli normali e affetti da aterosclerosi delle coronarie. È stato poi dimostrato che tali conigli presentano un difetto recettoriale delle membrane epatiche, geneticamente trasmesso come

carattere autosomico dominante, del tutto simile a quello responsabile dell'ipercolesterolemia familiare. È comunque risultato evidente a ogni studioso in questo campo un aspetto fondamentale: la costante abbondanza di lipidi nelle lesioni arteriose responsabili degli eventi cardiovascolari. Vari tasselli sono stati progressivamente introdotti: 1) la descrizione, nell'uomo, di forme di dislipidemie familiari associate a precoce mortalità cardiovascolare; 2) la caratterizzazione delle lipoproteine; 3) l'identificazione del rischio connesso a elevati livelli di LDL e di lipoproteina (a); 4) l'effetto protettivo svolto dalle lipoproteine ad alta densità (HDL, High Density Lipoprotein); 5) il riconoscimento di anomalie recettoriali. Queste evidenze si sono progressivamente integrate con quelle derivanti da studi clinici osservazionali. Nel 1948 a Framingham, piccola cittadina a ovest di Boston, è partito uno studio epidemiologico fondamentale, che dura tutt'ora, e i cui risultati rappresentano una pietra miliare nella dimostrazione della correlazione tra dislipidemia e malattia vascolare. Esso ha stabilito l'esistenza di una correlazione diretta tra mortalità coronaria e colesterolo LDL e inversa con il colesterolo

HDL, ed è su questa base che sono state costruite le linee guida di prevenzione della malattia cardiovascolare. Negli anni Sessanta e Settanta del secolo scorso sono apparsi anche i primi trial sull'incidenza di infarto del miocardio in soggetti dislipidemici trattati farmacologicamente. Allora, però, i farmaci disponibili erano scarsamente efficaci e i gruppi studiati abbastanza esigui, per cui i risultati erano apparsi favorevoli, ma non sempre significativi. Più recentemente, studi di prevenzione primaria e secondaria con nuovi presidi terapeutici (statine o inibitori della idrossimetil-glutarilCoA redattasi) hanno invece evidenziato in modo indiscutibile l'efficacia nella riduzione di mortalità e morbilità nell'abbassamento della colesterolemia. Per analizzare le patologie relative alle lipoproteine è utile una premessa sui meccanismi di trasporto dei lipidi nel plasma.

Metabolismo e trasporto delle lipoproteine plasmatiche

I lipidi svolgono importanti funzioni a livello cellulare e, in particolare, i fosfolipidi e il colesterolo rappresentano elementi strutturali delle membrane cellulari, mentre i trigliceridi e gli acidi grassi liberi costituiscono importanti fonti energetiche per la cellula.

Nel plasma, i lipidi sono trasportati all'interno di particelle quasi sferiche denominate lipoproteine, dove si associano a proteine idrofiliche definite apolipoproteine (apo). Queste sono sia componenti strutturali delle lipoproteine sia ligandi di recettori di membrana; inoltre, le apo fungono da attivatori o inibitori di enzimi o sistemi di trasporto. I lipidi meno idrofobici come i fosfolipidi (FL) e il colesterolo non esterificato (FC) costituiscono lo scheletro esterno delle lipoproteine, mentre i lipidi con elevata idrofobicità (colesterolo esterificato e trigliceridi) formano il core delle particelle. In rapporto ai loro densità, diametro, composizione e mobilità elettroforetica, le lipoproteine possono essere suddivise in quattro classi principali e in alcune sottoclassi (Tab. 71.1).

I chilomicroni, cioè le lipoproteine di maggiori dimensioni, sono costituiti principalmente da trigliceridi e in genere sono presenti nel plasma solo nella fase postprandiale, originando, infatti, dall'assorbimento lipidico intestinale. Le apolipoproteine presenti sono apo B48, apo A-I e apo C. Le lipoproteine a bassissima densità (VLDL, Very Low Density Lipoprotein) sono ricche di trigliceridi, come le lipoproteine a densità intermedia (IDL, Intermediate Density Lipoprotein), che sono costituite da apo B100, apo C e apo E.

Le LDL sono più piccole delle VLDL e presentano un rapporto più elevato tra componente proteica e componente lipidica. Predomina nella componente apolipoproteica la apo B100 (95%), con piccole quantità di apo C e apo E. Infine, le HDL sono più piccole e pesanti, essendo costituite per il 45% da apolipoproteine, prevalentemente apo A-I. Le HDL sono presenti in due sottoclassi principali, le HDL₂ e le HDL₃ (meno ricche di lipidi, si trasformano, arricchendosi di colesterolo in HDL₂).

Per quanto riguarda gli acidi grassi liberi, essi circolano nel plasma legati all'albumina, proteina idrosolubile, in grado quindi di svolgere perfettamente il compito di "trasportatore" ematico.

È dunque importante poter operare una distinzione tra i diversi tipi di lipidi o, meglio, di lipoproteine presenti in circolo. La metodica fondamentale impiegata per la classificazione delle lipoproteine si basa sull'utilizzo dell'ultracentrifuga analitica, che consente di separare le lipoproteine in base alla loro densità. Il siero viene dapprima diluito con una soluzione salina, in modo che la soluzione abbia una densità standard (per convenzione 1063), e successivamente sottoposto a centrifugazione a elevata velocità. Le lipoproteine di dimensioni maggiori vengono a galla, subendo una flottazione, mentre le più piccole e pesanti vanno incontro a sedimentazione.

Un metodo più semplice, di largo impiego clinico in passato, è l'elettroforesi; si utilizza come supporto una striscia di un mezzo poroso, di solito acetato di cellulosa, imbevuto in una soluzione tampone elettrolitica, e con le estremità

Tabella 71.1 Caratteristiche e composizione delle lipoproteine plasmatiche

	Densità (kg/L)	Diametro (nm)	Mobilità elettroforetica	Composizione (%)				Proteine
				CE	FC	TG	PL	
Chilomicroni	<0,95	80-500	Nessuna	1-3	1	86-94	3-8	1-2
VLDL	0,96-1,006	30-80	Pre-β	12-14	6-8	55-65	12-18	8-15
IDL	1,006-1,019	25-30	Slow pre-β	20-35	7-11	25-40	15-22	12-19
LDL	1,019-1,063	19-25	β	35-45	6-10	6-12	20-25	20-25
HDL ₂	1,063-1,125	8-11	α	15-20	4-6	3-8	30-40	35-40
HDL ₃	1,125-1,210	6-9	α	10-18	1-4	3-6	25-35	45-55
Lp(a)	1,055-1,085	25-30	Pre-β	30-36	8-10	3-4	20-25	30-35

CE = colesterolo esterificato; FC = colesterolo libero; PL = fosfolipidi; TG = trigliceridi.

connesse con due elettrodi, con polo positivo e polo negativo. Si “semina” quindi il siero all'estremità della striscia prossima al polo negativo e si fa passare corrente. Le proteine, in una soluzione tampone con pH prossimo alla neutralità, migrano verso il polo positivo tanto più velocemente quanto più sono dotate di cariche elettriche. Dopo avere ottenuto la migrazione, si asciuga e si effettua la colorazione con sudan nero, un colorante specifico per i lipidi. Con un particolare dispositivo viene misurata l'intensità di colorazione per ogni millimetro della striscia. È possibile così costruire una curva, le cui cuspidi corrispondono ai diversi tipi di lipoproteine, mentre l'altezza delle cuspidi stesse è in rapporto alla loro quantità.

In un normale tracciato elettroforetico delle lipoproteine vengono individuate almeno tre cuspidi: una prima, che corrisponde alla migrazione massima nel campo elettrico, detta delle α -lipoproteine; una seconda, che corrisponde alla migrazione minima, detta delle β -lipoproteine; una terza, sovrapposta alla branca ascendente della cuspid β , detta delle pre- β -lipoproteine. I chilomicroni non migrano significativamente.

Con una certa approssimazione, si può dire che le α -lipoproteine corrispondono alle HDL, che le β -lipoproteine corrispondono alle LDL e le pre- β alle VLDL.

Nella normale pratica clinica vengono dosati i trigliceridi plasmatici, il colesterolo totale e il colesterolo HDL. Il colesterolo LDL viene calcolato applicando la formula di Friedewald:

$$\text{colesterolo LDL} = \text{col. tot.} - [(\text{trigliceridi}/5) + \text{col. HDL}]$$

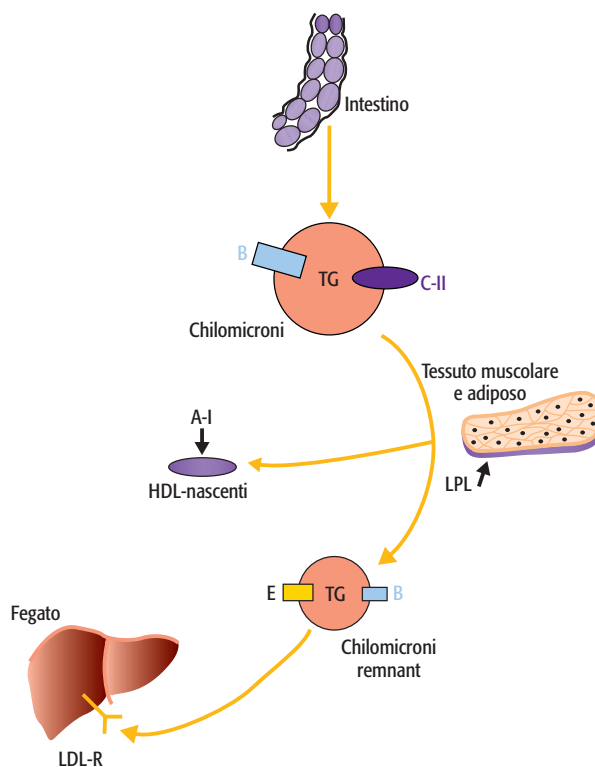
che è affidabile per valori di trigliceridemia sino a 250 mg/dL. È anche possibile precipitare le lipoproteine LDL e dosare direttamente il colesterolo che contengono, ma questa metodica è appannaggio di laboratori specialistici.

Destino dei lipidi

Il destino dei lipidi nel plasma segue tre vie principali.

Via esogena (Fig. 71.1)

Inizia con l'assorbimento dei lipidi a livello intestinale e con la secrezione dei chilomicroni dall'epitelio intestinale verso il sistema linfatico, cui segue l'entrata nel circolo venoso tramite il dotto toracico. Appena i chilomicroni giungono nel circolo capillare entrano in contatto con la lipoproteinlipasi (LPL) endoteliale, che idrolizza i trigliceridi a glicerolo e acidi grassi, rapidamente captati dal muscolo e dal tessuto adiposo. La LPL viene attivata dalla apo C II, associata ai chilomicroni, mentre l'ancoraggio all'endotelio è facilitato dall'apo E. La presenza in circolo dei chilomicroni rende ragione dell'aspetto lattescente del plasma dopo un pasto, soprattutto se ricco di lipidi. Il fenomeno ha una durata limitata, raggiungendo un massimo d'intensità circa 4 ore dopo il pasto e regredendo in modo pressoché completo entro 12 ore. Gli acidi grassi a livello muscolare vengono utilizzati a scopo energetico, mentre nel tessuto adiposo sono utilizzati per la sintesi di trigliceridi e qui immagazzinati come riserva energetica. In seguito alla lipolisi mediata dalla LPL, il centro dei chilomicroni, ricco di trigliceridi, condensa portando a un eccesso di componenti della struttura esterna (FC, PL,



AI = Apo AI; B = apo B; CII = Apo CII; LPL = lipoproteinlipasi; E = Apo E; LDL-R = recettore per le LDL; TG = trigliceridi.

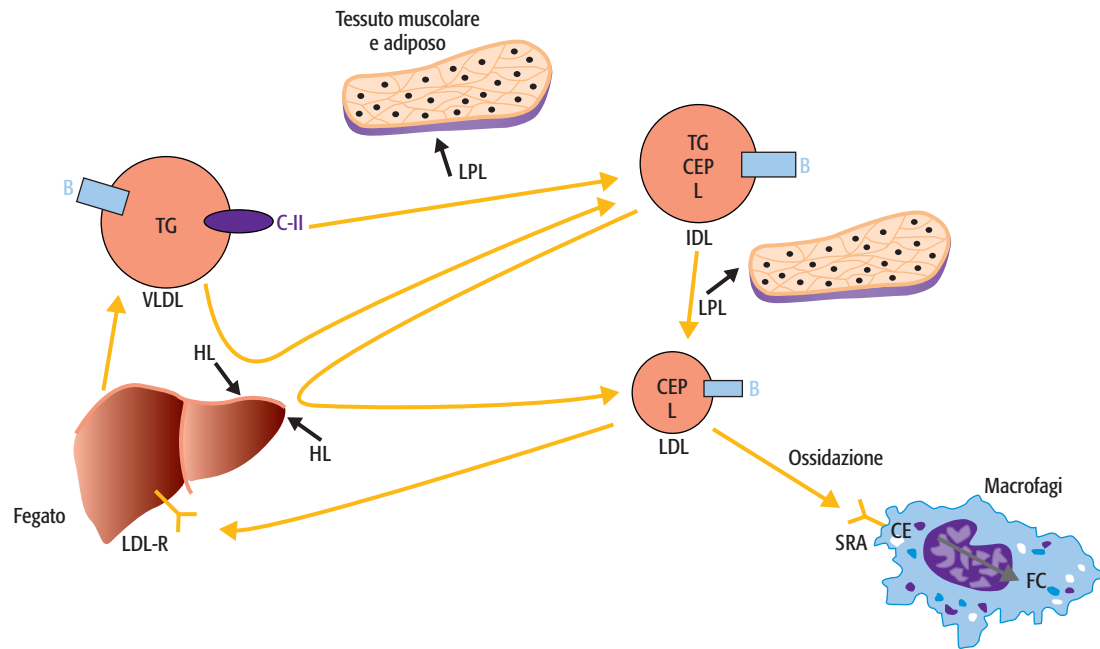
apo AI e AII) che vengono trasferiti alle HDL nascenti, da cui ricevono contemporaneamente apo E e apo C; in seguito a queste modificazioni e alla progressiva perdita di trigliceridi, i chilomicroni si trasformano in particelle più piccole definite remnant dei chilomicroni (CR). La presenza dell'apoproteina E è essenziale perché queste particelle siano captate dal fegato grazie all'interazione con il recettore delle LDL, che riconosce sia l'apo B100 sia l'apo E. Esiste peraltro anche una via alternativa per la captazione dei CR a livello epatico. Questa via è parzialmente nota ed è determinata da un iniziale passaggio dei CR tra le fenestrate delle cellule endoteliali dei capillari epatici, dove essi si vanno a legare agli eparansolfatoproteoglicani; qui un recettore di superficie appartenente alla famiglia dei recettori per le apolipoproteine, l'LRP (Low-Density Lipoprotein Receptor) ne permette l'internalizzazione. Anche la lipasi epatica (HL), localizzata a livello dei sinusoidi epatici, favorisce la lipolisi dei CR. A livello epatico, il colesterolo può essere utilizzato per la sintesi degli acidi biliari, e quindi venire eliminato, oppure essere escreto con la bile senza alcuna metabolizzazione.

Via endogena (Fig. 71.2)

Una larga parte dei lipidi dosabili nel plasma in condizioni di digiuno non è di origine alimentare, ma endogena, e viene sintetizzata nell'organismo principalmente a livello del fegato; si tratta soprattutto di colesterolo e trigliceridi, questi ultimi sintetizzati a partire dai carboidrati assunti con la dieta. La sintesi epatica è tale che, in condizioni di normalità, esiste una continua immissione di lipidi in circolo, indipendentemente dall'apporto esterno. La via endogena inizia con la secrezione di VLDL da parte del fegato. L'assemblaggio delle VLDL origina a opera della

Figura 71.1
Via esogena dei lipidi.

Figura 71.2
Via endogena dei
lipidi.



AI = apo AI; B = apo B; CE = colesterolo esterificato; CII = apo CII; E = apo E; FC = colesterolo libero; HL = lipasi epatica; LPL = lipoprotein lipasi; LDL-R = recettore per le LDL; SRA = scavenger receptor A; TG = trigliceridi.

proteina di trasferimento microsomiale (MTP), che trasporta i lipidi verso l'apo B100. Nel processo di assemblaggio si formano VLDL di dimensioni differenti, dalle VLDL 1 ricche in trigliceridi alle più piccole e più dense, le VLDL 3, ricche in colesterolo esterificato. L'MTP lavora come un trasportatore che mobilita dal pool citosolico CE, TG e FL verso le lipoproteine in formazione nel reticolo endoplasmatico. La sintesi di VLDL 1 è inibita dall'insulina in soggetti normali. Una volta in circolo, le VLDL sono esposte, come i chilomicroni, all'azione della LPL che, idrolizzando il core ricco di trigliceridi, aumenta il contenuto relativo di CE e trasforma le particelle rendendole più piccole e più dense. Le componenti della superficie in eccesso, cioè FC, FL, apo C e apo E, sono trasferite alle HDL; le VLDL così si trasformano in IDL o remnant, la maggior parte dei quali viene nuovamente catturata dal fegato in modo analogo ai remnant dei chilomicroni. Dalla lipolisi delle IDL che permangono in circolo si ha la generazione delle LDL, ricche in CE e con minore contenuto in TG. Le LDL possono subire delle modificazioni determinate dall'attività della CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), enzima che media il trasporto di TG e CE tra lipoproteine. In particolare, i TG delle VLDL vengono trasferiti alle LDL e alle HDL in cambio di esteri del colesterolo; ne derivano una diminuzione del contenuto di CE e un aumento del contenuto in TG delle LDL, che risultano più suscettibili all'azione lipolitica da parte della lipasi epatica. Il risultato finale è la formazione di LDL più piccole e più dense, particelle più aterogene rispetto alle LDL normali. Il catabolismo finale delle LDL è determinato dall'interazione con gli epatociti mediata dal recettore apo B/apo E o recettore delle LDL. Il colesterolo che entra negli epatociti viene esterificato dall'acilcolesterolo-aciltransferasi (ACAT) ed è immagazzinato nel citoplasma. L'afflusso intracellulare di colesterolo tramite la via del recettore apo B/apo E inibisce sia la sintesi di colesterolo sia quella del recettore

stesso, con concomitante aumento di sintesi di CE. Le LDL possono essere incorporate all'interno della parete vascolare e, legate ai proteoglicani, diventare suscettibili di modificazioni quali i processi ossidativi (LDL-ox). Questi ultimi possono essere fagocitati dai macrofagi presenti nella parete vascolare infiammata mediante recettori detti scavenger receptor che, a differenza dei recettori apo B/apo E, non risentono dei meccanismi di feedback negativo da parte dei livelli di colesterolo intracellulare. Una lipoproteina che ha richiamato l'attenzione dei ricercatori è la cosiddetta lipoproteina (a) o Lp(a); essa è costituita da due subunità: una particella LDL la cui apo B100 è legata covalentemente con un ponte disolfuro all'apo(a), e una glicoproteina idrofila. Le sue proprietà aterogene sono legate all'omologia con una proteasi del plasminogeno. È importante osservare che le LDL hanno ancora la possibilità di essere captate dal fegato, ma per la maggior parte avranno un altro destino. È infatti la captazione delle LDL da parte dei tessuti che rende ragione della clearance plasmatica di circa i due terzi di queste lipoproteine; tale captazione è mediata dallo stesso tipo di recettori presenti sulle membrane degli epatociti (viene riconosciuta l'apoproteina B). I recettori tissutali sono soggetti a modulazione, nel senso che tendono a essere più rappresentati nel caso in cui le cellule abbiano necessità di colesterolo, mentre tendono a diradarsi nel caso le cellule siano sature di colesterolo (down regulation). Una riduzione dei recettori di membrana si verifica anche in presenza di un eccesso di molecole in grado di legarsi a essi. Esistono cellule che captano colesterolo in modo consistente; si tratta delle cellule delle gonadi, ma soprattutto delle cellule della corteccia surrenalica, dove vengono sintetizzati gli ormoni steroidei. Inoltre, tutti i tessuti captano, seppure in quantità diversa, il colesterolo, in quanto quest'ultimo rappresenta un costituente essenziale delle membrane cellulari, che le rende meno "fluide".

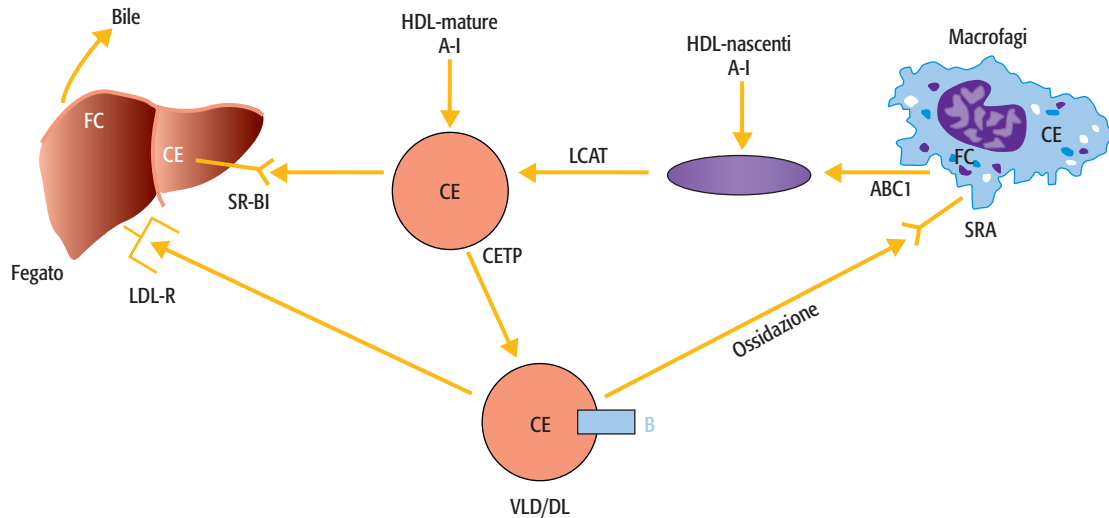


Figura 71.3
Trasporto inverso
del colesterolo.

ABC1 = ATP binding cassette 1; AI = apo AI; CE = colesterolo esterificato; CETP = Cholesterol Ester Transfer Protein;
FC = colesterolo libero; LCAT = lecitina-colesteroloaciltransferasi; LDL-R = recettore per le LDL; SRA = scavenger receptor A; SR-B1 = scavenger receptor B1.

HDL e trasporto inverso del colesterolo (Fig. 71.3)

Il colesterolo non può essere catabolizzato per via enzimatica nell'uomo, se non in minima parte, per cui esiste un trasporto centripeto che riporta il colesterolo al fegato per le destinazioni metaboliche finali. In questo percorso le HDL giocano un ruolo fondamentale. In periferia le HDL nascenti, sintetizzate dal fegato, sono molto povere in lipidi e acquisiscono fosfolipidi e colesterolo libero sia dalle cellule epatiche sia dalle altre cellule. Questo processo richiede l'attività di un trasportatore di membrana, chiamato ATP-binding cassette A1 (ABCA1), localizzato sulla superficie cellulare e sulle membrane del complesso di Golgi e che può trasportare lipidi dal Golgi stesso alla membrana cellulare facilitandone poi l'efflusso. L'efflusso di colesterolo ABCA1-dipendente è attivato dall'apo AI. Una volta associato alle HDL nascenti, il colesterolo libero viene esterificato a opera dell'enzima plasmatico lecitina-colesterolo-aciltransferasi (LCAT), anch'esso attivato dalla apo AI. Le HDL povere in lipidi diventano così mature, ricche in lipidi e sferiche (allo stato nascente queste particelle hanno una forma discoidale); inizialmente si formano le HDL₃ e diventano HDL₂, più grandi, meno dense e ricche di lipidi. Un ruolo fondamentale nel metabolismo delle HDL è svolto dai recettori nucleari PPAR; in particolare, l'attivazione del PPAR α modula l'espressione di cinque geni che codificano per proteine coinvolte nel trasporto inverso: apo AI, apo AII, LPL, SR-B1 e ABCA1. Le HDL giocano un ruolo molto importante nel trasporto "inverso" del colesterolo. Infatti, asportano il colesterolo dai tessuti e lo indirizzano, in forma esterificata, verso varie direzioni: 1) verso i remnant dei chilomicroni e quindi al fegato; 2) verso le VLDL e quindi, tramite le IDL, o al fegato o alle LDL che ne derivano (in quest'ultimo caso il colesterolo è riciclato verso i tessuti); 3) direttamente al fegato attraverso il catabolismo delle HDL. Non sorprende quindi che i livelli plasmatici di HDL abbiano molta rilevanza. Si è visto che questo processo avviene principalmente nel fegato e nell'intestino ed è dipendente dalla sintesi di particolari apoproteine, tra le quali AI e AII sono le più importanti. La produzione dall'apoproteina AI è maggiore nelle donne che negli uomini ed è incrementata dalla somministrazione di estrogeni. È questo il motivo per cui le donne

in età fertile hanno nel plasma livelli più elevati di HDL rispetto agli uomini. Il catabolismo delle HDL avviene con due meccanismi principali: 1) le HDL₂ interagiscono con il recettore epatico scavenger receptor B1 (SR-B1) che estrae selettivamente esteri del colesterolo e le converte in HDL₃; 2) tramite l'azione della CETP si arricchiscono in TG e diventano suscettibili all'attività lipolitica della HL, trasformandosi anche in questo caso in HDL₃. Le HDL contenenti anche apo E possono essere internalizzate a livello epatico via recettore apo B/apo E. Infine, le HDL piccole possono essere escrete a livello renale.

Classificazione fenotipica e genotipica delle dislipidemie

Le dislipidemie costituiscono un gruppo di alterazioni del metabolismo lipidico che si manifesta con un aumento (iperlipoproteinemica) o una riduzione (ipolipoproteinemica) della concentrazione delle lipoproteine plasmatiche e/o una loro alterazione qualitativa. Le dislipidemie possono essere classificate in primitive e secondarie.

Le forme primitive sono causate da alterazioni metaboliche ereditarie di tipo monogenico o poligenico, coinvolgenti uno o più geni attivi nel metabolismo lipoproteico; sono comunque anche sensibili a influenze ambientali di tipo alimentare.

Le forme secondarie sono dipendenti dalla presenza di un'altra malattia primitiva, che ha come conseguenza un'alterazione del metabolismo lipidico, o dall'utilizzo di farmaci o altre sostanze esogene che possono interferire sulle medesime vie metaboliche.

Occorre premettere due considerazioni. La prima è che la misurazione dei lipidi plasmatici di base (colesterolo e trigliceridi) non consente di caratterizzare accuratamente una forma specifica di dislipidemia, perché non descrive quale frazione lipoproteica sia aumentata o alterata e perché lo stesso quadro biochimico (o fenotipo) può manifestarsi in condizioni cliniche estremamente diverse. La seconda è definita dalla difficoltà oggettiva di definire il range di normalità della lipidemia. In un passato recente si definiva normale un valore di colesterolo o di trigliceridi compreso tra il 5° e il 95° percentile di

Tabella 71.2 Linee guida ATP III per la riduzione dei livelli di colesterolo LDL*

Categoria di rischio	Pubblicazione	Obiettivo C-LDL (mg/dL)	Valore di C-LDL a cui considerare la terapia farmacologica (mg/dL)
CHD ed equivalenti di rischio di CHD (rischio a 10 anni > 20%)	NCEP ATP II	< 100	130 (100-129: farmaci opzionali)
	Aggiornamento	< 100	100 (terapia farmacologica contemporanea alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita)
due fattori di rischio (rischio a 10 anni del 20%)	NCEP ATP II	Obiettivo opzionale < 70	
		< 100: considerare la terapia farmacologica	
	Aggiornamento	< 130	130 per un rischio a 10 anni del 10-20%
		< 130	160 per un rischio a 10 anni < 10% 130 per un rischio a 10 anni del 10-20% (terapia farmacologica contemporaneamente alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita)
0-1 fattori di rischio	NCEP ATP II	Obiettivo opzionale < 100 per gruppo con rischio 10-20%	
		100-129: considerare la terapia farmacologica	
	Aggiornamento	< 160	160 per un rischio a 10 anni < 10%
0-1 fattori di rischio	NCEP ATP II	< 160	190 (160-189: terapia ipolipemizzante opzionale)
	Aggiornamento	Nessuna modifica	Nessuna modifica

*Da: Grundy SM et al. Circulation 2004;110:227-39.

quello della popolazione di appartenenza; tale definizione mantiene ancora oggi una sua validità, ma non consente un'omogeneità di valutazione in popolazioni diverse per stile di vita e fattori ambientali. Inoltre, è ormai ben evidente come i valori di normalità della colesterolemia e della trigliceridemia vadano correlati alla concomitante presenza di altri fattori di rischio utili a definire nel singolo soggetto il rischio cardiovascolare globale; su questa base sono stati pertanto proposti i valori "desiderabili" per i parametri lipidici, utilizzando osservazioni epidemiologiche e i risultati della ricerca di base (Tab. 71.2).

La prima classificazione delle dislipidemie fu proposta da Friedrickson nel 1967 e successivamente fatta propria dall'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS). Essa distingue sei profili lipoproteici plasmatici (fenotipi) caratterizzati in base all'aumento selettivo di alcune classi lipoproteiche.

- L'iperlipoproteinemia di tipo I è caratterizzata da un aumento di chilomicroni e viene pertanto definita iperchilomicronemia o anche ipertrigliceridemia esogena, in quanto sono aumentati i trigliceridi di provenienza alimentare. I pazienti affetti caratteristicamente mostrano un aumento dei chilomicroni plasmatici dopo un pasto contenente grassi, che non è transitorio ma prolungato, e tale che il siero appare ancora lattescente oltre 12 ore dopo l'assunzione di cibo.
- L'iperlipoproteinemia di tipo IIa è caratterizzata da un aumento delle LDL e, quindi, del colesterolo esterificato, che viene trasportato da tali lipoproteine.

- L'iperlipoproteinemia di tipo IIb rappresenta una variante della forma IIa, in cui, oltre all'aumento di LDL e quindi di colesterolo esterificato, si ha un incremento anche delle VLDL contenenti trigliceridi.
- Nell'iperlipoproteinemia di tipo III si osserva un aumento tanto del colesterolo quanto dei trigliceridi, in assenza di incremento di alcuna lipoproteina normale; di fatto in questa forma di iperlipoproteinemia sono aumentati i remnant VLDL, cioè i prodotti intermedi derivanti dalla scissione delle VLDL a opera della lipasi delle lipoproteine, e contenenti sia colesterolo sia trigliceridi. L'elettroforesi dei pazienti affetti da questa forma mostra una banda lipoproteica allargata, in posizione β anomala.
- L'iperlipoproteinemia di tipo IV è caratterizzata da un aumento delle VLDL e quindi dei trigliceridi; è importante osservare come, sia nell'iperlipoproteinemia di tipo I sia in quest'ultima di tipo IV, i livelli dei trigliceridi sono elevati. Nel primo caso, tuttavia, si tratta di un aumento dei trigliceridi di origine esogena presenti nei chilomicroni, mentre nel secondo di quelli endogeni, sintetizzati dal fegato e veicolati dalle VLDL.
- L'iperlipoproteinemia di tipo V è caratterizzata da un aumento dei trigliceridi sia endogeni sia esogeni, cioè interessa sia i chilomicroni sia le VLDL, e può essere considerata come una combinazione della forma I e della forma IV.

Tabella 71.3 Classificazione fenotipica e genotipica delle dislipidemie primitive e secondarie

Lipoproteine plasmatiche elevate	Fenotipo OMS	Nome generico	Forme primitive	Forme secondarie
Chilomicroni	I	Iperlipemia esogena	Deficit LPL Deficit apo CII	Paraproteinemie, lupus eritematoso sistemico
LDL	IIa	Ipercolesterolemia	Iperlipemia familiare Ipercolesterolemia poligenica Iperlipemia a fenotipi multipli	Nefrosi, ipotiroidismo, paraproteinemie, sindrome di Cushing, porfiria acuta intermittente
LDL + VLDL	IIb	Iperlipemia combinata	Iperlipemia a fenotipi multipli	Nefrosi, ipotiroidismo, paraproteinemie, sindrome di Cushing
β -VLDL	III	Malattia della larga banda β	Iperlipoproteinemia di tipo III	Ipotiroidismo, lupus eritematoso sistemico
VLDL	IV	Iperlipemia endogena	Ipertrigliceridemia familiare Iperlipemia a fenotipi multipli Ipertrigliceridemia sporadica	Diabete, glicogenosi I, lipodistrofia, paraproteinemie, uremia
VLDL + chilomicroni	V	Iperlipemia mista Ipertrigliceridemia sporadica	Ipertrigliceridemia familiare	Ipotiroidismo, nefrosi, alcolismo, estrogeni, glucorticoidi, stress, obesità

11

Questa classificazione, pur dotata di vantaggi pratici, ha dei limiti intrinseci; considera, infatti, le dislipidemie come quadri sindromici e non come malattie, prescinde dalle acquisizioni fisiopatologiche e non differenzia le forme familiari dalle acquisite.

Attualmente si propende per la classificazione delle iperlipoproteinemie su base genotipica, con cui si definisce l'alterazione in base al difetto molecolare identificato (Tab. 71.3).

Iperlipoproteinemie primitive

La recente identificazione di numerose mutazioni genetiche ha contribuito alla comprensione dei meccanismi del trasporto dei lipidi e delle interazioni che si verificano con i fattori genetici e ambientali. Dieta, esercizio fisico e stress possono modulare significativamente l'espressione del genotipo.

La tabella 71.3 presenta la classificazione delle iperlipemie primitive oggi note.

Ipercolesterolemie familiari monogeniche: forme dominanti e recessive

Ipercolesterolemia familiare

L'ipercolesterolemia familiare (FH, Familial Hypercholesterolemia) è una malattia genetica a trasmissione

autosomica dominante provocata dalla mutazione del gene che codifica per il recettore delle LDL (LDL-R), localizzato sul cromosoma 19p13.2. L'LDL-R è una glicoproteina transmembrana presente sulla superficie della maggior parte delle cellule, responsabile della rimozione dal plasma di circa i due terzi delle LDL circolanti, che per il 70% avviene a livello epatico.

La FH è la malattia monogenica ad alto rischio cardiovascolare (4-10 volte la norma) più frequente nella popolazione. La frequenza della forma omozigote in Italia è di circa 1 caso per milione di individui e di 1 su 500 per la forma eterozigote. Nei soggetti omozigoti l'attività recettoriale residua varia dallo 0 al 30%, con un aumento dell'emivita plasmatica delle LDL fino a 6 giorni. Negli eterozigoti le cellule, in particolare gli epatociti, esprimono metà dell'attività

Figura 71.4
Xantomatosi
tendinea
tipica delle
ipercolesterolemie
familiari.



recettoriale e l'emivita delle LDL è raddoppiata rispetto alla norma (da circa 2,5 giorni a 4 giorni).

Clinicamente la diagnosi di FH è certa se sono presenti:

- livelli di colesterolo-LDL superiori al 95° percentile della distribuzione della popolazione (195 mg/dL) (generalmente > 250 mg/dL);
- trasmissione verticale dell'ipercolesterolemia nella famiglia;
- xantomatosi tendinea nel paziente (Fig. 71.4) o bambini prepuberi con grave ipercolesterolemia nella famiglia.

La diagnosi è probabile, in mancanza di familiari disponibili per una valutazione biochimica, se, oltre ai livelli elevati di colesterolo LDL, è documentabile una cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni nei maschi e dei 60 anni nelle femmine) nei familiari di primo grado.

L'espressione fenotipica è variabile in termini di livelli di colesterolo LDL, presenza di xantomatosi tendinea ed età di insorgenza clinica della cardiopatia ischemica. Al momento sono state descritte nel mondo circa 800 differenti mutazioni del gene per l'LDL-R.

In assenza di trattamento, la cardiopatia ischemica si presenta precocemente (entro la prima o seconda decade di vita). La terapia farmacologica si basa sugli inibitori delle HMGCoA-reduttasi (o statine) a dosi variabili da 10 a 80 mg, sugli inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo (ezetimibe) e sulle resine a scambio ionico (colestiramina). La terapia non farmacologica è costituita dall'aferesi LDL.

Familiar defective apo B

È clinicamente simile all'ipercolesterolemia familiare ed è trasmessa con modalità autosomica dominante. Questa forma è provocata da mutazioni a carico del gene che codifica per l'apoproteina B100, localizzato sul cromosoma 2p24, che ne determinano un'anomalia di conformazione, riducendo l'affinità di legame dell'LDL con il suo recettore. Il ridotto catabolismo provoca una maggiore permanenza in circolo delle LDL, con incremento della colesterolemia, anche se inferiore a quella presente nella FH, e aterosclerosi in età precoce. La frequenza è stimata intorno a 1 caso ogni 500-700 persone nella popolazione caucasica. La prevalenza della cardiopatia ischemica in età precoce è lievemente inferiore a quella osservata nella FH.

Ipercolesterolemia autosomica dominante di tipo 3

Recentemente sul cromosoma 1p32 è stato identificato un terzo gene responsabile di forme di ipercolesterolemia familiare a trasmissione dominante. Il gene denominato *PCSK9* (Protein Convertasi Subtilisin/Kexine type 9) codifica per una proteina, la NARC-1 (Neural Apoptosis Regulated Convertasi 1), che sembrerebbe essere coinvolta nella parziale proteolisi di precursori di proteine secretorie. Sebbene il coinvolgimento di NARC-1 nel metabolismo del colesterolo sia ancora ignoto, alcune mutazioni del gene *PCSK9* in eterozigoti sono risultate essere associate a una riduzione di circa il 35% dei recettori per le LDL sulla superficie cellulare e a un aumento di circa 3 volte della secrezione epatica di apo B100.

Ipercolesterolemia autosomica recessiva

Il gene responsabile di questa forma di ipercolesterolemia a trasmissione recessiva è localizzato sul cromosoma 1p35 e codifica per una proteina contenente un dominio denominato PTB (Phosphotyrosine Binding Domain). Questo dominio è presente in varie proteine che si legano a una specifica coda intracitoplasmatica di molti recettori cellulari di superficie, compreso il recettore per le LDL. La proteina ARH (Autosomal Recessive Hypercholesterolaemia) è necessaria per la funzione dei recettori per le LDL a livello epatico, ma non nei fibroblasti; essa sembrerebbe necessaria proprio per il trasferimento intracellulare delle LDL legate al recettore e per stabilizzare il legame LDL-recettore.

I pazienti omozigoti o doppi eterozigoti per mutazioni del gene *ARH* hanno caratteristiche cliniche simili ai soggetti omozigoti FH, con una lieve minore gravità. Gli eterozigoti presentano, invece, livelli di colesterolo normali o solo moderatamente aumentati. Mutazioni del gene *ARH* sono state identificate in Sardegna e in altri Paesi del bacino del Mediterraneo. La frequenza degli omozigoti e dei doppi eterozigoti è, in Sardegna, di 1 caso ogni 38.000 individui, mentre la frequenza degli eterozigoti è stimata essere molto elevata (1:120). L'eccesso di rischio cardiovascolare negli eterozigoti non è ancora ben noto.

La terapia della forma eterozigote prevede la LDL-aferesi selettiva, affiancata dal trattamento con statine.

β-sitosterolemia

È un disordine raro, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzato dalla presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di steroli vegetali (sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo, avenosterolo e stanoli 5α-saturi). La malattia è legata a mutazioni dei geni *sterlina 1* e *sterlina 2*, localizzati sul cromosoma 2p21, appartenenti ai trasportatori transmembrana ATP-binding cassette.

Gli individui omozigoti presentano un iperassorbimento di tutti gli steroli, compreso il colesterolo, e un difetto dell'escrezione di steroli con la bile. Gli eterozigoti non presentano alcuna anormalità.

La malattia si manifesta durante la prima infanzia con xantomatosi cutanea e tendinea, aterosclerosi precoce, cardiopatia ischemica prematura, emolisi, artralgie e artriti. I livelli di colesterolo si riducono notevolmente con un minore apporto di colesterolo alimentare e con il trattamento con resine sequestranti gli acidi biliari.

Deficit di 7 α -idrossilasi

È stato descritto il caso di una famiglia con ipercolesterolemia severa, associata a ipertrigliceridemia e a elevata suscettibilità alla calcolosi colecistica. I soggetti affetti risultavano essere omozigoti per una mutazione del gene *CYP7A1* che codifica per la colesterolo-7 α -idrossilasi, la quale catalizza la prima tappa del catabolismo del colesterolo nella formazione degli acidi biliari. La ridotta sintesi di acidi biliari indurrebbe un accumulo di colesterolo nel fegato, con successiva down regulation dei recettori per le LDL e conseguente ipercolesterolemia.

Ipercolesterolemie familiari poligeniche

Ipercolesterolemia poligenica

Se si considerano come valore soglia della colesterolemia 240mg/dL, circa il 20% della popolazione dei Paesi occidentali risulta ipercolesterolemico. La maggior parte di questi individui non è affetta da una forma monogenica, ma da una condizione più moderata, risultante dall'influenza di più geni e dalla loro interazione con l'ambiente. I valori di colesterolemia sono di solito compresi tra 250 e 300mg/dL, l'apo B risulta incrementata; i valori di trigliceridi di colesterolo HDL sono nella norma. Il rischio cardiovascolare è aumentato. Nelle famiglie dei soggetti affetti dalla forma poligenica non più di un quinto dei parenti di primo grado manifesta la stessa condizione; inoltre, non è possibile identificare una distribuzione bimodale della colesterolemia che permetta di separare i soggetti affetti dai normali, come accade per le forme monogeniche. L'ipercolesterolemia poligenica non si manifesta nell'infanzia, ma compare in genere verso i 30 anni. Nell'eziopatogenesi sono stati chiamati in causa vari meccanismi: la ridotta clearance delle LDL plasmatiche, un'aumentata sintesi epatica delle VLDL o una combinazione di tali fattori. Questi difetti si traducono in un'incapacità a mantenere un assetto lipidico normale in occasione di stress alimentari, come un esagerato apporto calorico associato a un eccesso di grassi saturi e di colesterolo. Questa forma risponde bene alla dieta e talora si rende necessario l'uso di statine.

Iperlipoproteinemia (a)

L'associazione tra elevati livelli di Lp(a) e cardiopatia ischemica risale agli anni Settanta. Gli studi epidemiologici hanno definito un incremento del rischio coronarico per livelli di questa lipoproteina superiori a 25-30mg/dL, che risultano essere presenti in circa il 20% della popolazione nei Paesi occidentali. I livelli di Lp(a) sono stabili nel tempo e risentono poco della influenza ambientali. La Lp(a) esercita una funzione aterogena simile alle LDL, ma il rischio è particolarmente elevato quando si associano elevati livelli di entrambe le lipoproteine.

Iperlipemia familiare combinata

L'iperlipemia familiare combinata rappresenta la forma più frequente di iperlipoproteinemia familiare. È una malattia caratterizzata dall'aumento della trigliceridemia e/o della colesterolemia in più componenti della stessa famiglia, determinata da alterazioni nel metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi e in apo B. Questa forma è

associata a un rischio elevato di aterosclerosi prematura e caratterizzata da una ampia variabilità intraindividuale e intrafamiliar del fenotipo.

La FCH (Familial Combined Hyperlipidemia) si caratterizza per un'aggregazione familiare, con più del 50% dei componenti delle famiglie affetti da ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia, con una trasmissione ereditaria compatibile con quella autosomica dominante, sebbene non si possa escludere la recessività o un'espressività variabile di un allele molto comune. È in realtà molto probabile che siano coinvolti geni differenti. Alcuni studi hanno identificato deficit della LPL o dei geni per le apo AI-CIII e AIV.

La frequenza di questa patologia nella popolazione generale varia tra lo 0,3 e il 2%. È presente nel 10% dei soggetti affetti da cardiopatia ischemica, soprattutto se di età inferiore a 60 anni. La mortalità cardiovascolare prematura è molto alta. L'anomalia lipoproteica è costituita da VLDL e/o LDL di piccole dimensioni e di densità aumentata. Il difetto metabolico consiste nell'aumentata sintesi epatica di VLDL-apo B, alla quale la prevalente riduzione di attività della LPL o del catabolismo postprandiale delle VLDL conferirebbe la differente espressività fenotipica.

Le alterazioni dell'assetto lipidico diventano evidenti dopo la terza decade di vita; il 50% dei figli di genitori con FCH occasionalmente può presentare in età più precoce ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia. Sono rari gli xantomi, ma spesso esiste un'elevata prevalenza di diabete tipo 2, obesità e ipertensione arteriosa.

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate dalla comparsa di eventi cardiovascolari conseguenti all'aterosclerosi precoce nei vari distretti arteriosi.

I criteri diagnostici sono rappresentati dalla concomitanza di un fenotipo variabile (documentata variabilità intrafamiliar in un determinato periodo e intraindividuale per ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia), escludendo forme secondarie e interferenze iatrogene. Un ulteriore criterio diagnostico è rappresentato da un'anamnesi positiva nel probando per rivascolarizzazione chirurgica, evento cardiovascolare a livello cardiaco o cerebrale, documentazione strumentale di ateromasia in qualsiasi distretto arterioso e anamnesi positiva nei familiari di primo grado per eventi cardiovascolari su base aterosclerotica in età precoce.

Per la diagnosi sono necessari:

- colesterolemia-LDL > 160mg/dL
e/o trigliceridemia > 200mg/dL;
- valore di apo B > 125 mg/dL.

La terapia è sempre più efficace anche in rapporto alla crescente esperienza nella combinazione di farmaci differenti (statine, resine, fibrati) con interventi sullo stile di vita, che possono portare a un significativo miglioramento della prognosi cardiovascolare dei soggetti affetti da FCH.

Ipertrigliceridemie e iperchilomicronemie

I lipidi costituiscono un sistema di rifornimento energetico molto efficace, avendo un potere calorico doppio rispetto a quello dei carboidrati. Pertanto, sono adatti per costituire le riserve energetiche dell'organismo; in particolare questa funzione è svolta dagli acidi grassi a lunga catena dei trigliceridi.

Figura 71.5
Xantomatosi
eruttiva.



a



b

Il contenuto di trigliceridi delle lipoproteine decresce in modo uniforme dal 90% nei chilomicroni al 3% circa nelle HDL. Il contenuto in trigliceridi delle lipoproteine si riflette in modo caratteristico quando il siero viene lasciato riposare in provetta per 24 ore (o 12 ore a 4°C):

- è uniformemente torbido, se vi è un aumento delle VLDL;
- presenta uno strato cremoso sulla superficie, se vi è prevalenza di chilomicroni.

In entrambi i casi citati vi è un aumento dei trigliceridi plasmatici.

Ipertrigliceridemie primitive

Si intende per ipertrigliceridemia l'aumento nel plasma dei livelli di trigliceridi, determinato da eccesso di VLDL e/o chilomicroni. Secondo la classificazione di Friedrikson, un aumento di VLDL è definito di tipo IV, mentre il contemporaneo incremento di VLDL e di chilomicroni a digiuno di tipo V.

L'ipertrigliceridemia familiare poligenica è dovuta all'interazione di una predisposizione genetica con fattori ambientali, prevalentemente dietetici.

La prevalenza è stimata intorno allo 0,2-0,3%. La fisiopatologia dell'alterazione lipoproteica risulta essere determinata da un contemporaneo aumento della produzione delle VLDL e da una riduzione del loro catabolismo da parte della LPL.

La diagnosi di ipertrigliceridemia si ha quando i trigliceridi plasmatici risultano essere, dopo 12 ore di digiuno, superiori a 200-250 mg/dL, con una colesterolemia normale o solo moderatamente aumentata. L'aumento della colesterolemia è giustificato dal fatto che nelle VLDL è presente una piccola quantità di colesterolo. È fondamentale considerare le forme secondarie, poiché la diagnosi di forma familiare, dopo un'attenta indagine, è di esclusione. La valutazione dei familiari è di estrema importanza per individuare l'esistenza di un'iperlipemia familiare a fenotipi multipli o FCH.

Sono anche importanti le associazioni morbose della ipertrigliceridemia, essendo un'alterazione che caratterizza la

sindrome metabolica (si veda il Capitolo 72). Per quanto riguarda il ruolo aterogeno dell'ipertrigliceridemia, recenti metanalisi suggeriscono un ruolo predittivo di questa alterazione lipidica nella predizione del rischio cardiovascolare. I segni clinici sono rappresentati dalla xantomatosi cutanea eruttiva, dalla *lipemia retinalis* e, soprattutto, dal rischio aumentato di pancreatite acuta. Gli xantomi eruttivi (Fig. 71.5) sono lesioni cutanee simili a foruncoli; sono papule con un centro biancastro costituito da un deposito di trigliceridi, le cui sedi preferite di localizzazione sono le superfici estensorie degli arti, le natiche e il dorso; inoltre, essi regrediscono rapidamente durante il trattamento.

La lipemia retinalis è determinata dall'accumulo di lipoproteine ricche in trigliceridi che, diluendo i globuli rossi, fanno assumere ai vasi retinici un aspetto lattescente; talora trasudano dal letto capillare e formano sulla retina gli essudati lipidici che, se localizzati sulla macula, possono compromettere l'acuità visiva. Gli episodi di pancreatite acuta sono verosimilmente causati, oltre che dall'incremento delle secrezioni esocrine pancreatiche, anche da una predisposizione a sviluppare trombosi venose; i processi trombotici provocherebbero citolisi ischemica con diffusione intraparenchimale degli enzimi pancreatici. La terapia è soprattutto dietetica. Farmaci di elezione sono i fibrati, ma possono essere utili anche gli acidi grassi omega 3.

Disbetalipoproteinemia

È una forma di dislipidemia caratterizzata dalla presenza nel plasma di elevate concentrazioni di remnant dei chilomicroni e, soprattutto, delle VLDL, determinata dalla presenza di una isoforma dell'apo E (apo E2) che impedisce la normale trasformazione dei remnant in LDL. Si manifesta nei portatori dell'isoforma E2 in modo omozigote (E2/E2), tipicamente nell'età matura e corrisponde al tipo III secondo la classificazione di Friedrikson.

La apo E permette la rimozione dei remnant dal circolo tramite la sua capacità di legarsi ai recettori specifici; l'affinità recettoriale decresce per le isoforme E4, E3 ed E2. La scarsa affinità giustifica l'accumulo di remnant in

circolo. L'omozigosi E2 determina, inoltre, un blocco del catabolismo delle IDL in LDL.

La disbetalipoproteinemia provoca un aumento dei trigliceridi e del colesterolo plasmatico, più marcata qualora si associ all'età postmenopausale o a condizioni morbose quali obesità, diabete scompensato o ipotiroidismo.

Circa lo 0,6% della popolazione è omozigote per la apo E2; la prevalenza della disbetalipoproteinemia nella popolazione generale varia da 0,02 a 0,1%.

Il paziente affetto da disbetalipoproteinemia presenta arco corneale, xantelasma, xantomi tuberosi e tuberolo-eruttivi e xantomi striati palmari. Questi ultimi, che sono strie giallastre delle pieghe interdigitali, sono patognomonic della malattia.

La diagnosi si pone quando esiste un aumento concomitante dei livelli di colesterolo e di trigliceridi, entrambi attorno ai 400 mg/dL. La certezza diagnostica si ha con l'isofocalizzazione elettrica delle apoproteine, con evidenza della omozigosi E2.

La terapia, oltre che dietetica, si basa sul trattamento con fibrati e/o statine.

Iperchilomicronemia

Corrispondono al tipo I della classificazione di Friedrikson e sono definite dalla presenza nel plasma di chilomicroni dopo un periodo di digiuno di almeno 10-12 ore. La frequenza di questa alterazione lipoproteica è di 1 caso per milione di persone.

L'eziologia dell'iperchilomicronemia è determinata dal deficit di attività della LPL o di funzione della apo CII, che è l'attivatore della LPL. La malattia è ereditata con un tratto autosomico recessivo. È stata anche descritta una forma di iperchilomicronemia geneticamente determinata, dovuta alla presenza di un inibitore della LPL così come da iperespressione della apo CIII.

Queste forme non comportano un incrementato rischio cardiovascolare.

L'iperchilomicronemia può essere secondaria a paraproteinemia; le paraproteine si legano direttamente alla LPL o all'apo CII impedendo l'azione dell'enzima stesso.

La diagnosi si pone dimostrando la presenza di chilomicroni (siero con strato cremoso in superficie e infranatante limpido) in una grave ipertrigliceridemia (> 1000 mg/dL) con livelli di colesterolo normale. Clinicamente queste forme si manifestano nell'infanzia o all'inizio dell'età adulta con xantomatosi eruttiva e lipemia retinica, spesso associate a spiccata epatomegalia. Qualora i valori di chilomicroni siano particolarmente elevati, possono manifestarsi crisi dolorose addominali da pancreatite acuta o da distensione della capsula glissoniana. Per la diagnosi eziologica occorre dimostrare il deficit di attività della LPL, stimolata dopo somministrazione endovenosa di eparina.

La terapia è dietetica, con la drastica riduzione dei grassi che danno luogo alla formazione dei chilomicroni; in sostituzione possono essere utilizzati acidi grassi a catena medio-corta (olio MCT [Medium Chain Triglycerides]).

Aterogenicità delle lipoproteine in corso di ipertrigliceridemia

Le lipoproteine, come già precedentemente descritto, si distinguono in base alla densità e alle dimensioni. In particolare, le LDL hanno una densità compresa tra 1,006

e 1,063 g/mL e presentano un diametro compreso tra 20 e 35 nm. Nelle gravi ipertrigliceridemie le LDL sono più piccole (< 24 nm) e più dense ($> 1,050$ g/mL). All'aumentare dei trigliceridi le LDL si riducono in quantità, ma varia la loro composizione, perdendo colesterolo e arricchendosi in trigliceridi. La densità e le dimensioni delle LDL sono anche regolate dall'attività della HL; essa è attiva nel rimuovere trigliceridi dai remnant già sottoposti all'azione della LPL. Proprio un'elevata concentrazione di trigliceridi rende i remnant più suscettibili all'azione della HL, influenzando in tal modo le caratteristiche delle LDL. Esiste un'associazione stretta tra le caratteristiche chimico-fisiche delle LDL e presenza di malattia aterosclerotica. I pazienti con coronaropatia hanno LDL di dimensioni ridotte e di maggiore densità, le cosiddette LDL "piccole e dense", o pattern B (essendo il pattern A rappresentato da LDL più grandi e meno dense, più galleggianti o *buoyant*).

Le LDL piccole e dense sono più aterogene, perché sono maggiormente suscettibili alle modificazioni ossidative, si infiltrano più facilmente negli spazi subintimali e si legano più facilmente ai glicosaminoglicani della parete arteriosa. Il pattern B si associa, oltre che a livelli più elevati di trigliceridi, anche a valori più bassi di HDL-colesterolo. In presenza di ipertrigliceridemia si verifica uno scambio di colesterolo e di trigliceridi tra le VLDL e le HDL, mediato dalla CETP; le HDL acquisiscono trigliceridi dalle VLDL e queste acquisiscono colesterolo dalle HDL. Il risultato finale è che le HDL contengono meno colesterolo. Anche le HDL si modificano; negli ipertrigliceridemi si assiste alla trasformazione delle HDL più grandi e meno dense (HDL₂) in particelle nuovamente più piccole e più dense (HDL₃), che si ritiene forniscano una protezione vascolare minore.

In pratica, l'ipertrigliceridemia comporta alterazioni qualitative a carico delle altre lipoproteine circolanti direttamente coinvolte nell'aterogenesi.

Iperalfalipoproteinemie familiari

Si definisce iperalfalipoproteinemia un aumento delle HDL plasmatiche con valori superiori al 90° percentile della distribuzione dei valori nella popolazione di appartenenza. Purtroppo non può essere assunto il principio che, se ai bassi livelli di colesterolo HDL si può correlare un incremento del rischio cardiovascolare, a livelli molto elevati si associa invece una riduzione del rischio cardiovascolare. In effetti, studi epidemiologici, prevalentemente giapponesi, dimostrano che nella curva di associazione fra colesterolo HDL e malattia coronarica i soggetti con livelli molto alti presentano una ripresa del rischio coronarico, imputabile probabilmente ad un alterato metabolismo delle HDL stesse.

La causa monogenica più comune di iperalfalipoproteinemia (HALP) è il deficit di CETP. In tale condizione le HDL non sono in grado di smaltire gli esteri di colesterolo, aumentano le loro dimensioni e sono catabolizzate più lentamente.

Deficit di HDL

Pur non appartenendo alle iperlipoproteinemie, occorre ricordare che il deficit di HDL condiziona, per motivi

legati al ruolo delle HDL nel trasporto dei lipidi, un'incrementata predisposizione all'aterosclerosi coronarica. Il deficit di HDL può essere geneticamente determinato e dipendere da uno dei seguenti fattori:

- difetto di sintesi globale delle HDL (ipoalfalipoproteinemia);
- difetto di sintesi delle apoproteine AI e CIII;
- alterazione qualitativa dell'apoproteina AI che determina un incremento del catabolismo delle HDL;
- deficienza di LCAT.

Considerando il ruolo centrale delle HDL nella conversione di alcune LDL (chilomicroni, VLDL) in altre LDL, non stupisce che in alcuni casi si abbia un aumento nel plasma di queste lipoproteine, talora con depositi di lipidi nei tessuti.

La malattia di Tangier è un caso particolare, in cui l'apoproteina AI è qualitativamente anomala e, almeno negli omozigoti, i depositi lipidici causano un ingrandimento delle tonsille (che appaiono di colore arancione), epato-splenomegalia, linfadenomegalia, neuropatia periferica e un opacamento corneale.

Alcuni pazienti con deficit congenito di HDL presentano solo l'opacamento corneale. Questa condizione è definita "malattia dell'occhio di pesce" e raramente determina un incremento del rischio cardiovascolare.

Riduzioni più modeste dei livelli di HDL possono essere coincidenti con il sesso maschile, la vita sedentaria, l'obesità, l'ipertrigliceridemia e il fumo. Bassi livelli di colesterolo HDL rappresentano, con l'ipertrigliceridemia, uno dei criteri per la diagnosi di sindrome metabolica (si veda il Capitolo 72).

Iperlipoproteinemie secondarie

Sono per definizione forme che si manifestano come conseguenza di una patologia primitiva. Le forme secondarie devono essere sempre escluse per poter porre diagnosi di dislipidemia primitiva, ma, al pari delle primitive, possono essere dannose (Tab. 71.4).

Malattie endocrino-metaboliche

Diabete mellito

Nel diabete scompensato si verifica un incremento delle VLDL, più raramente dei chilomicroni, responsabile di una condizione di ipertrigliceridemia. L'inadeguata azione dell'insulina riduce l'attività della LPL e incrementa la lipasi adipocitaria, con un conseguente iperafflusso di acidi grassi liberi verso il fegato. Si assiste anche a un incremento delle LDL piccole e dense e a una riduzione delle HDL.

Ipotiroidismo

Si osserva un'ipercolesterolemia da aumento delle LDL, talora associato anche a un aumento dei trigliceridi. Sembrerebbe essere determinato da una riduzione del catabolismo delle LDL mediato dal recettore apo B/apo E con associato difetto della lipolisi.

Iperitiroidismo

Si può assistere a una riduzione dei livelli di HDL.

Obesità

Si assiste a un incremento della trigliceridemia determinato da aumento delle VLDL, indotto da un aumento degli acidi grassi liberi dal tessuto adiposo al fegato. L'origine di tale fenomeno sarebbe determinato dall'aumentata attività della lipasi adipocitaria, conseguente

Tabella 71.4 Forme secondarie di iperlipoproteinemie

Ipercolesterolemie

- Ipotiroidismo
- Colestasi ed epatomi
- IRC e sindrome nefrosica
- Dialisi e trapianto di rene
- Ipercorticismi
- Anoressia nervosa
- Porfiria acuta intermittente
- Paraproteinemie

Farmaci

- Corticosteroidi
- Estrogeni
- Ciclosporina

Ipertrigliceridemie

- Diabete tipo 1
- Diabete tipo 2
- IRC e sindrome nefrosica
- Dialisi, trapianto di rene
- Eccesso di alcol
- Obesità
- Ipercorticismi
- Glicogenosi
- Lipodistrofie

Farmaci

- Diuretici tiazidici
- β -bloccanti
- Corticosteroidi
- Estrogeni
- Acido retinico
- Cimetidina
- Asparaginasi

Miste

- IRC e sindrome nefrosica
- Dialisi, trapianto di rene
- Diabete tipo 2
- Ipotiroidismo

Farmaci

- Diuretici tiazidici
- Corticosteroidi
- Estrogeni

all'insulino-resistenza. È anche incrementata la sintesi epatica di VLDL. I livelli di HDL sono ridotti, in modo indipendente dall'aumento dei trigliceridi.

Fattori nutrizionali

Alcol

Induce ipertrigliceridemia per aumento di sintesi e di secrezione epatica di VLDL a livello epatico. La concomitante incapacità degli epatociti di sintetizzare adeguate quantità di apo B provoca la comparsa di steatosi. L'ingestione moderata di alcol aumenta il livello di HDL e potrebbe giustificare la relazione epidemiologica inversa con la cardiopatia ischemica.

Anoressia nervosa

Circa un terzo dei pazienti affetti presenta ipercolesterolemia, forse determinata da una riduzione del catabolismo del colesterolo o da una concomitante alterata funzionalità tiroidea.

Malattie epatiche e renali

Colestasi

In condizioni di stasi biliare frequentemente si descrive un'ipercolesterolemia. Eziopatogeneticamente sembra fondamentale il reflusso di fosfolipidi biliari in circolo. Scompare appena si risolve la colestasi.

Sindrome nefrosica

La riduzione dell'albuminemia si accompagna a un incremento della colesterolemia; se i valori di albuminemia sono particolarmente bassi, si assiste anche a un incremento della trigliceridemia. Talora si può assistere a una riduzione delle HDL₂.

Insufficienza renale cronica

Generalmente compare un'ipertrigliceridemia con riduzione delle HDL. Le modificazioni sono per la maggior parte dovute a una riduzione dell'attività della LPL e della HL. È possibile che, nei soggetti in dialisi, il trattamento prolungato con eparina faciliti l'esaurimento funzionale delle lipasi.

Farmaci

β-bloccanti

Determinano spesso un incremento delle VLDL e conseguente ipertrigliceridemia. Le HDL possono diminuire con l'uso dei farmaci non selettivi.

Diuretici tiazidici

Possono aumentare sia la colesterolemia sia la trigliceridemia. Inducono inoltre intolleranza glucidica.

Steroidi sessuali

Gli estrogeni inducono un incremento delle VLDL e delle HDL, in particolare le HDL₂. In postmenopausa riducono le LDL.

I progestinici determinano una riduzione delle HDL e un incremento delle LDL. Gli androgeni riducono le HDL con un concomitante incremento delle LDL.

Corticosteroidi

Possono indurre ipercolesterolemia da aumento delle LDL; più raramente provocano ipertrigliceridemia.

Iperimmunoglobulinemie

Numerose patologie caratterizzate dall'aumento dei livelli plasmatici di immunoglobuline (linfomi, Waldestrom ecc.) possono presentare anomalie dei lipidi plasmatici. Generalmente si osserva la formazione di complessi lipoproteine-immunoglobuline sia in circolo sia a livello intestinale, con conseguente malassorbimento. I livelli sierici di lipidi possono essere normali o lievemente alterati. Nel mieloma multiplo si può osservare un quadro lipidico simile alla disbetalipoproteinemia, determinato da un difettoso catabolismo delle IDL.

Terapia delle iperlipoproteinemie



I grandi trial di intervento in prevenzione primaria e secondaria hanno inequivocabilmente dimostrato che la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo è in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Questi risultati sono stati più marcati con la terapia farmacologia, ma non possono prescindere dall'attuazione di concomitanti misure alimentari-comportamentali. Esiste, pertanto, una strategia di prevenzione di popolazione che mira a ottenere una riduzione complessiva dei fattori di rischio attraverso misure generali dietetico-ambientali e programmi di screening facilmente praticabili; esiste, altresì, una strategia individuale che va orientata in ogni soggetto in base alla concomitante presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (età, sesso, pressione arteriosa, fumo, diabete mellito, cardiopatia ischemica nota o patologia vascolare) che possono amplificare in modo esponenziale il rischio rappresentato dall'ipercolesterolemia; è il concetto di *rischio cardiovascolare globale*. Lo spettro di rischio non consente più una netta distinzione tra prevenzione primaria e secondaria. Nell'ambito della prevenzione primaria è infatti fondamentale discriminare, tra i "sani", la fascia di persone che, avendo un rischio globale elevato, deve essere trattata in modo più aggressivo. Verranno passati in rassegna i principali cardini della terapia antidislipidemica.

Dieta

Gli studi osservazionali e di intervento hanno dimostrato che un corretto stile di vita, caratterizzato da un'alimentazione appropriata e un adeguato livello di attività fisica, si associa a una riduzione del rischio cardiovascolare.

La letteratura in ambito nutrizionale riferita all'ipertrigliceridemia tende a focalizzare in modo crescente l'indice glicemico dei carboidrati. Questo fornisce in modo sintetico un'informazione di carattere generale

sull'andamento della glicemia in rapporto al consumo di un determinato alimento o di un certo carboidrato; tecnicamente rappresenta l'area sottesa alla curva determinata dal consumo di 50 g del carboidrato test o dei carboidrati contenuti in un particolare alimento, confrontato all'analogo parametro di un alimento di riferimento (pane bianco oppure glucosio puro). In presenza di risposta glicemica elevata, si assiste a una risposta insulinica altrettanto marcata, con ingresso di glucosio nelle cellule e suo preferenziale utilizzo a scapito dei lipidi di deposito; in aggiunta, una maggiore disponibilità di glucosio, in assenza di una sua pronta utilizzazione, ne favorirà la conversione in trigliceridi. Un consumo elevato di alimenti ad alto indice glicemico induce aumento della trigliceridemia e concomitante riduzione dei valori di colesterolo HDL. In un'ottica di prevenzione cardiovascolare, la scelta di alimenti a indice glicemico basso o moderato appare raccomandabile.

L'attenzione, un tempo mirata al contenuto totale di lipidi della dieta, va ora spostata sui componenti lipidici specifici. È dimostrato che una dieta ricca di grassi solidi a temperatura ambiente aumenta la colesterolemia totale e le LDL; effetto opposto hanno gli oli tipici della nostra cultura, come l'extravergine di oliva (monoinsaturo), o gli oli di semi di mais, soia, girasole (ricchi di polinsaturi). Il massimo controllo va riservato ai grassi saturi (in genere di origine animale, ma presenti anche negli oli di palma e di cocco) soprattutto *trans*, univocamente ritenuti implicati nella genesi della malattia cardiovascolare in quanto aumentano la colesterolemia totale e le LDL e riducono l'HDL. I doppi legami a conformazione *trans* non sono presenti nel mondo vegetale, ma vengono prodotti durante la saturazione catalitica, necessaria per la produzione di grassi solidi. Del tutto favorevole è, al contrario, lo spettro d'azione dei grassi omega 3, di cui sono ricchi gli oli di pesce. Il loro effetto biologico, interpretato inizialmente come capace di ridurre l'aggregazione piastrinica, si è dimostrato efficace in dosi più elevate nel ridurre i livelli di trigliceridemia, con azione concomitante antinfiammatoria e antiaritmica.

Resine

Le resine legano gli acidi biliari nell'intestino tenue e, non essendo assorbite, vengono eliminate direttamente con le feci. Con questo meccanismo sequestrano steroli liberi e li eliminano. La perdita degli steroli attiva meccanismi compensatori, che a livello epatico si traducono in un incremento dei recettori per le LDL e in un aumento della sintesi del colesterolo via HMGCoA-reduttasi. Il bilancio netto è comunque a favore della riduzione della colesterolemia. L'aumento della sintesi epatica di colesterolo accelera la secrezione di VLDL nel plasma con un possibile incremento dei trigliceridi.

La più comune resina a scambio ionico in commercio è la colestiramina, polvere disponibile in bustine da 4 g, somministrabile prima dei pasti, in dose variabile da 12 fino a 24 g al giorno. La somministrazione

cronica riduce il colesterolo totale di circa il 18%, il colesterolo LDL fino al 25%; i livelli di colesterolo HDL rimangono immutati, mentre quelli dei trigliceridi possono aumentare del 5-10%.

Effetti collaterali, descritti in circa il 25% dei soggetti trattati, sono caratterizzati da stipsi, meteorismo, nausea, epigastralgie, pirosi; per ritardarne la comparsa è buona norma iniziare con una singola somministrazione e incrementare lentamente la dose nell'arco di alcune settimane. Le resine possono legarsi a farmaci somministrati contemporaneamente (tiroxina, diossina, warfarin, β -bloccanti, antibiotici); pertanto, qualora se ne renda necessaria la somministrazione, occorre considerare un intervallo di somministrazione di almeno 2 ore. L'impiego delle resine, soprattutto in monoterapia, è quasi caduto in disuso a causa dei marcati effetti collaterali dopo che si sono rese disponibili in terapia le statine.

Statine

Le statine inibiscono competitivamente e reversibilmente l'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi, riducendo parzialmente la sintesi di colesterolo, ma permettendo una secrezione sufficiente di ormoni steroidei, ubiquinone e composti isoprenilici. La riduzione del colesterolo intracellulare determina un incremento della captazione da parte dei recettori di membrana; al netto aumenta l'eliminazione dal circolo delle LDL e in proporzione minore delle VLDL e delle IDL. Nella tabella 71.5 sono raccolte le caratteristiche farmacologiche, l'efficacia terapeutica e le dosi delle statine attualmente in commercio. Occorre ricordare che a ogni raddoppio della dose corrisponde una riduzione ulteriore del colesterolo LDL del 6% circa. L'aumento del colesterolo HDL è variabile tra il 4 e l'8% e la riduzione dei livelli di trigliceridi è tra il 10 e il 25%. In genere la monoterapia con statine è ben tollerata e causa in una bassa percentuale di pazienti effetti collaterali. Questi sono rappresentati dalle miopatie e dall'aumento asintomatico delle transaminasi. Va tenuta presente la possibile interazione con altri farmaci (fibrati, acido nicotinico, ciclosporina A, macrolidi, warfarin, antifungini imidazolici), soprattutto nei pazienti in prevenzione secondaria, per l'aumento potenziale di tossicità a livello dei muscoli scheletrici con conseguente rhabdomiolisi. Bisogna comunque ribadire che, a fronte delle decine di migliaia di pazienti trattati per oltre 5 anni nei vari trial, i casi di marcata citolisi epatica e/o di sofferenza muscolare sono risultati poche decine; in realtà, le statine sono tra i farmaci più tollerati.

Fibrati

I derivati dell'acido fibrico si legano ai recettori nucleari che attivano la proliferazione dei perossisomi, o PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), che, a loro volta, controllano una varietà di funzioni cellulari, come il metabolismo glucidico, l'adipogenesi, il metabolismo lipidico (apo AI, ABCA1 ecc.).

Tabella 71.5 Riduzione percentuale di colesterolo LDL a dosi crescenti delle differenti statine presenti in commercio*

	Dose				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina		39%	43%	50%	60%
Fluvastatina			21%	24%	
Lovastatina		21%	24%	30%	40%
Pravastatina		22%	32%	34%	
Rosuvastatina	45%	52%	58%	69%	
Simvastatina	22%	30%	35%	41%	47%

*Modificata da: Gau G., in Mayo Clinic Cardiovascular Review, 3rd Edition 2006. Mayo Clinic Scientific Press.)

Il clofibrato, per problemi relativi alla sua sicurezza, è divenuto obsoleto. I derivati più utilizzati sono il fenofibrato, il bezafibrato e il gemfibrozil. I meccanismi d'azione comuni sono: 1) aumento dell'attività delle LPL sulle VLDL e sui remnant; 2) ridotto flusso di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo con ridotta sintesi di trigliceridi; 3) aumento dell'eliminazione biliare di colesterolo. I soggetti ipertrigliceridemicici trattati con fibrati eliminano più rapidamente dal circolo le LDL, in relazione al ridotto contenuto di trigliceridi della lipoproteina. La riduzione della trigliceridemia osservata è del 40%, con un concomitante incremento del colesterolo HDL del 10-15%. I livelli di colesterolo LDL si modificano durante il trattamento in rapporto ai valori di partenza; se modicamente elevati possono rimanere invariati; se nettamente elevati si riducono del 5-20%. I fibrati sono in genere ben tollerati; talora sono stati descritti nausea, algie addominali e diarrea. Sono descritte mialgie, una modesta ipertransaminasemia e un modesto incremento della creatinasi. I fibrati potenziano significativamente l'azione dei dicumarinici.

Acido nicotinico

L'attività dell'acido nicotinico sui lipidi è legata a una ridotta sintesi e a rilascio epatico di VLDL; ad alte dosi (2-6 g/die) riduce il colesterolo LDL del 20-30%, i trigliceridi del 20-50% e aumenta il colesterolo HDL del 15-35%, soprattutto nei soggetti spiccatamente ipertrigliceridemicici. È associato a importanti effetti collaterali: flushing cutaneo e prurito da liberazione di prostaglandine, ipertransaminasemia, iperglicemia, iperuricemia, disturbi gastrointestinali e, raramente, miopatie. Presto sarà disponibile un prodotto con l'associazione di acido nicotinico e un inibitore dell'effetto prostaglandinico, che ne permetterà un più facile utilizzo.

Acidi grassi polinsaturi (omega 3)

Includono l'acido α -linolenico, l'acido eicosapentanoico e l'acido docosaenoico. Riducono la sintesi epatica di VLDL, ricche in trigliceridi, ne aumentano la conversione in LDL e inducono la loro captazione recettoriale. Il trattamento cronico determina una riduzione della trigliceridemia basale del 30-35%, un incremento del colesterolo LDL del 10% e un effetto neutro sul colesterolo totale e sul colesterolo HDL. La loro indicazione è, pertanto, rappresentata unicamente dall'ipertrigliceridemia, sulla quale sono attivi alle dosi di 2-4 g/die. Non sono noti effetti collaterali ma, in via prudenziale, si raccomanda sorveglianza dei pazienti con diatesi emorragica e in terapia con anticoagulanti.

Inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe)

Ezetimibe è il capostipite di una nuova classe di farmaci che inibiscono selettivamente l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale (a livello dell'orletto a spazzola, inibendo la NPC1L1P), portando a una riduzione dei livelli di colesterolo LDL alla dose di 10 mg/die. Il meccanismo d'azione rende ideale la sua associazione con le statine. Infatti, l'ezetimibe in associazione con le statine è in grado di ridurre di un ulteriore 20% i livelli di colesterolo LDL. Questo approccio è alternativo all'incremento del dosaggio della statina. Un recente studio condotto sull'associazione dei due farmaci mostra un aumento dal 19 al 72% dei soggetti che raggiungono il target nella correzione del colesterolo LDL. In monoterapia, la sicurezza di ezetimibe appare eccellente e il farmaco è ben tollerato anche in associazione con statine; riduce il colesterolo LDL del 18%, i trigliceridi del 4,9% e aumenta il colesterolo HDL del 3,5%. Gli effetti indesiderati sono del tutto analoghi a quelli presenti

in pazienti cui era stata somministrata la sola statina. L'utilizzo di ezetimibe è, quindi, indicato in quei pazienti nei quali è necessaria un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL per raggiungere gli obiettivi terapeutici e migliorare il rischio cardiovascolare.

Linee guida internazionali e italiane

Il documento del National Cholesterol Education Program, denominato Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III), rappresenta le linee guida sulla prevenzione cardiovascolare a livello mondiale. La stima del rischio coronarico globale si basa sull'algoritmo sviluppato dalla coorte di Framingham e utilizza i risultati di tale stima per graduare gli interventi sui livelli di colesterolo LDL. L'approccio dell'ATP-III considera i livelli di colesterolo LDL in relazione al rischio assoluto di eventi coronarici del paziente in esame, fissando per ogni livello di rischio un valore obiettivo da raggiungere mediante la correzione dello stile di vita o l'impiego di farmaci antidislipidemici. Nei soggetti in prevenzione secondaria, definita dalla presenza di malattia coronarica accertata, o portatori dei cosiddetti "equivalenti coronarici" (pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori, malattia diabetica, cerebropatie vascolari su base ischemica, aneurisma dell'aorta addominale, o con rischio coronarico a 10 anni secondo la funzione di Framingham $> 20\%$), l'intervento terapeutico ha come obiettivo il mantenimento dei livelli di colesterolo LDL a meno di 100mg/dL. Nella revisione dell'ATP-III del 2004 è stata inserita una categoria di soggetti a rischio "molto elevato", definita dalla presenza di malattia cardiovascolare accertata associata a malattia diabetica o sindrome metabolica, o di fattori di rischio molto alterati o non correggibili (per esempio, se il paziente non riesce a smettere di fumare). A questo gruppo di soggetti appartengono anche i pazienti con recente sindrome coronarica acuta, dato l'eccesso di rischio che caratterizza i primi mesi dopo l'evento. Il documento fissa per questi pazienti l'obiettivo di mantenere i livelli di colesterolo LDL a meno di 70mg/dL. Tale obiettivo è stato successivamente suggerito come opzionale anche per tutti gli altri soggetti ad alto rischio, nei quali il target di colesterolo LDL era

stato precedentemente fissato a $< 100\text{mg/dL}$. Nei soggetti senza malattia coronarica accertata o senza "equivalenti coronarici" e con rischio coronarico basale compreso tra il 10 e il 20% a 10 anni, l'obiettivo terapeutico del trattamento è un livello di colesterolo LDL $< 130\text{mg/dL}$; in questi pazienti, tuttavia, è proponibile a discrezione del medico anche un target di colesterolo LDL $< 100\text{mg/dL}$, specie se il paziente ha valori basali inferiori a 130mg/dL. Nei soggetti con valori del rischio coronarico $< 10\%$ a 10 anni, l'obiettivo è il mantenimento di livelli di colesterolo LDL $< 160\text{mg/dL}$ se è presente al massimo un fattore di rischio, $< 130\text{mg/dL}$ se si hanno due o più fattori di rischio. La tabella 71.2 riassume la gestione dei livelli di colesterolo LDL nei pazienti con differente profilo di rischio secondo l'ATP-III. Nei soggetti con ipertrigliceridemia (definita come un valore della trigliceridemia $\geq 200\text{mg/dL}$), gli obiettivi terapeutici non sono più espressi in termini di colesterolo LDL, ma dalla cosiddetta "colesterolemia non HDL", calcolata semplicemente sottraendo alla colesterolemia totale la colesterolemia HDL. I valori "obiettivo" per la colesterolemia non HDL, per le classi di rischio prima definite sono fissati, rispettivamente, a 130, 160 e 190mg/dL. L'uso della funzione di Framingham nella popolazione italiana porta a una rilevante sovrastima del rischio coronarico. È perciò consigliato l'algoritmo SCORE, sviluppato a partire da studi osservazionali condotti in Europa, che prevede una stima differenziata per le regioni a elevato e ridotto rischio vascolare. L'algoritmo SCORE, tuttavia, stima il rischio del paziente di incorrere nei soli eventi fatali (cumulando il rischio coronarico e cerebrovascolare); è questa una scelta che una parte della comunità medico-scientifica ha considerato poco accettabile.

Le più recenti revisioni della nota 13, che regola la rimborsabilità dei farmaci antidislipidemici da parte del Servizio Sanitario Nazionale, hanno indicato nella funzione di rischio sviluppata dall'Istituto Superiore di Sanità (progetto CUORE) lo strumento da adottare nella stima del rischio per la popolazione italiana. Essa stima a 10 anni il rischio del paziente di incorrere in un evento coronarico o cerebrovascolare fatale o non fatale; la nota definisce "alto" il rischio dei soggetti che, mediante la funzione CUORE, presentino un rischio cardiocerebrovascolare a 10 anni $\geq 20\%$ o siano in prevenzione secondaria oppure diabetici.

Bibliografia

- Austin MA, Hokanson JE, Edwards K. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B.
- Ballantyne CM, Hourij J, Notarbartolo A et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind study. *Circulation* 2003;107:545-55.
- Bertolini S, Cassanelli S, Garuti R et al. Analysis of LDL receptor gene mutations in Italian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:408-18.
- Chapman MJ. Therapeutic action of fibrates in atherogenic dyslipidemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003;171:1-13.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-years risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
- Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism. *Am J Med* 1975;58:147-50.

- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz NB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
- International task force for the prevention of coronary heart disease. Cholesterol lowering with statins: are they all the same. Summary of the expert symposium at the 53rd Annual scientific sessions of the American College of Cardiology. (www.americanheart.org).
- Istituto Superiore di Sanità. Il progetto CUORE. (www.cuore.iss.it).
- Kane JP, Havel RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York McGraw-Hill; 2001, pp. 2717–52.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365–70.
- Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidemia. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71–73. .
- Sniderman AD, Zhang XJ et al. Governance of the concentration of plasma LDL: a reevaluation of the LDL receptor paradigm. *Atherosclerosis* 2000;148:215–29.
- Zuliani G, Vigna GB, Corsini A et al. Severe hypercholesterolemia: unusual inheritance in an Italian pedigree. *Eur J Clin Invest* 1995;25:322–31.

