

DISLIPIDEMIE: ATTUALITÀ IN DIAGNOSI E TERAPIA FARMACOLOGICA

Luigi Cattin, Franco Spangaro, Maurizio Fonda

Struttura Complessa 3^a Medica, Servizio di Diabetologia & Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Trieste

Dyslipidemia: news in diagnosis and drug therapy

Plasma lipid levels are to a large extent determined by genetic factors. In its more extreme forms this is manifested as familial hyperlipidemias, which are an important cause of premature coronary heart disease. It has been demonstrated that rigorous treatment of familial forms reduces the burden of ischemic heart disease. Statins are among the most studied drugs in cardiovascular prevention; a number of large-scale clinical trials have demonstrated that statins substantially reduce cardiovascular morbidity and mortality in both primary and secondary prevention. The currently available evidence suggests that the clinical benefit is largely independent of the type of statin, but depends on the extent of LDL-C lowering. When the most potent statins are insufficient, LDL-C apheresis should be used.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no support for the preparation of this article.

The article does not include figures or tables that are subject to permission for use of copyrighted material.

KEY WORDS:

Clinical diagnosis,
Familial dyslipi-
daemias,
Genetic hyper-
cholesterolemia,
Statins,
Treatment

PAROLE CHIAVE:

Diagnosi clinica,
Dislipidemie
familiari,
Ipercolesterolemie
genetiche,
Statine,
Terapia

Indirizzo degli Autori:

Prof. Luigi Cattin
S.C. 3^a Medica
Ospedale di Cattinara
Strada di Fiume 447
34149 Trieste
e-mail: cattin_units.it

INTRODUZIONE

In relazione al peculiare interesse dell'uditorio, questa relazione sarà circoscritta in particolare agli aspetti fisiopatologici, diagnostici e terapeutici delle più importanti dislipidemie familiari.

Le dislipidemie genetiche sono malattie congenite del metabolismo (1), in cui l'alterazione metabolica non rappresenta un semplice fattore di rischio ma, in molti casi, un vero e proprio fattore causale di aterosclerosi, che impone al medico un intervento terapeutico precoce e intensivo, a prescindere dalla consultazione delle carte del rischio cardiovascolare.

La colesterolemia totale alla nascita è di 70-80 mg/dL, per metà rappresentata da colesterolo HDL (High Density Lipoproteins). A sei mesi di vita, i valori di colesterolemia totale raddoppiano e la frazione HDL si riduce a 1/3 del totale (50 mg/dL). Il colesterolo non HDL è di 100 mg/dL e, di conseguenza, la trigliceride-

mia passa da 35 a 80 mg/dL circa. Successivamente, il profilo lipoproteico non varia fino all'adolescenza, quando la maturazione sessuale riduce il livello di colesterolo HDL nei maschi con un incremento di quello LDL (Low Density Lipoproteins) (1). I lipidi ematici sono in parte determinati da fattori genetici, a cui si sovrappone il contributo importante dei fattori ambientali, in particolare alimentazione e attività fisica. Nelle dislipidemie familiari il fattore genetico contribuisce in maniera determinante ai livelli lipemici, i cui valori risultano indipendenti dallo stile di vita. Ci occuperemo soprattutto delle dislipidemie genetiche per il loro impatto grave e precoce sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolari e per l'interesse specifico di chi si occupa di aferesi terapeutica nei casi resistenti alla terapia farmacologica e con manifestazioni cliniche di malattia aterosclerotica.

FISIOPATOLOGIA

Le lipoproteine sono complessi di grassi coniugati a proteine di trasporto (apoproteine, Apo). I grassi sono essenzialmente rappresentati da esteri del colesterolo e trigliceridi nel "core" del complesso molecolare, colesterolo libero e fosfolipidi all'esterno. Le proteine di trasporto hanno, inoltre, funzione strutturale di solubilizzazione del complesso molecolare, attività modulatrice di alcune reazioni enzimatiche (lipoproteinlipasi) e capacità di legame con il recettore appropriato. Sono essenzialmente rappresentate da Apo B-100 e Apo B-48 (la prima prodotta dal fegato e la seconda dall'enterocita), dalle Apo C I, II, III (la II con proprietà di attivatore e la III di inibitore dell'attività enzimatica della lipoproteinlipasi), dalle Apo E (con attività essenzialmente di legame recettoriale) e, infine, dalle Apo A (con attività facilitante la produzione di HDL). Il dosaggio delle proteine di trasporto (non sempre a portata di tutti i laboratori) trova indicazione nella pratica clinica corrente solo per definire meglio alcuni rari difetti congeniti. I complessi lipoproteici vengono usualmente definiti in base alle loro proprietà fisico-chimiche: i chilomicroni sono i più grossi complessi molecolari e tendono a portarsi in superficie rispetto al siero dopo la sedimentazione, mentre le altre lipoproteine vengono classificate in base alla loro densità valutabile dopo ultracentrifugazione del siero: Very Low (VL), Low (L), Intermediate (I) e High (H) Density Lipoproteins (DL). Le lipoproteine forniscono il substrato energetico ai tessuti periferici (per l'utilizzazione immediata e per l'immagazzinamento) e apportano costituenti essenziali, quali colesterolo e fosfolipidi, per la sintesi delle membrane cellulari. Dal punto di vista metabolico, schematicamente si possono distinguere una via esogena e una endogena:

nella via esogena, il colesterolo e i trigliceridi della dieta sono incorporati nei chilomicroni, metabolizzati ad opera della lipoproteinlipasi (LPL) attivata dall'Apo C-II, che permette l'ingresso degli acidi grassi nelle cellule periferiche e dà esito ai chilomicroni "remnants" o residui, che vengono captati dal fegato (via recettore specifico mediato dall'Apo E) e riciclati nel circolo entero-epatico;

nella via endogena, il colesterolo e i trigliceridi sintetizzati nel fegato vengono veicolati in circolo dalle VLDL. Le VLDL sono metabolizzate nei capillari del tessuto muscolare e adiposo ad opera della lipoproteinlipasi, che libera localmente acidi grassi e le trasforma in lipoproteine a densità intermedia (IDL). Le IDL in parte sono ricaptate dal fegato (recettore specifico mediato dalle Apo B/E) e, in parte, sono convertite in LDL. Le LDL vengono incorporate negli epatociti o nelle cellule periferiche, sempre

con un meccanismo recettoriale specifico (mediato dall'Apo B-100). Le HDL sono coinvolte nel meccanismo centripeto di ritorno del colesterolo dalle cellule periferiche (anche macrofagi/*foam cells* delle placche) al fegato. Le HDL, quindi, esercitano un meccanismo di protezione su quei processi di accumulo di colesterolo nelle cellule periferiche che sono alla base dell'aterosclerosi (1).

CLINICA

Il paziente

Una dislipidemia può essere scoperta per caso (il più delle volte non vi sono altri segni clinici di sospetto), ma va sempre ricercata in alcune categorie di soggetti a rischio: figli di soggetti con malattie cardiovascolari precoci (rispettivamente <55 anni nei padri e <60 anni nelle madri) e nei figli di soggetti dislipidemici. Non va dimenticato che tutti i fattori di rischio operano a partire dall'età pediatrica fino a quella adulta. Il sovrappeso e l'obesità, di per sé fattori di rischio cardiovascolare, alterano in senso aterogeno il profilo lipoproteico. L'inattività fisica e l'alimentazione ipercalorica sono causa di sovrappeso, ma anche di incremento della colesterolemia VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) e LDL, con riduzione del colesterolo HDL. Inoltre, l'obesità si correla direttamente con la resistenza insulinica e con l'iperglicemia, configurando la comparsa della cosiddetta *Sindrome Metabolica*. Anche l'ipertensione e il fumo possono influire negativamente sul profilo lipoproteico (2, 3).

Strumenti diagnostici

Gli strumenti diagnostici sono molto semplici: usualmente è sufficiente il dosaggio, dopo 12 ore di digiuno, di colesterolemia totale, trigliceridemia e colesterolo HDL. Il colesterolo LDL si ottiene mediante la formula di Friedewald, valida per trigliceridemie <400 mg/dL. Per la tipizzazione fenotipica di una dislipidemia occorre:

- Digiuno da almeno 12 ore; ripetere l'esame almeno due volte (dopo una settimana)
- Dosaggio di colesterolemia totale, colesterolo HDL e trigliceridemia
- Calcolo del colesterolo LDL (Friedewald):

$$\text{LDL colesterolo} = \text{colesterolo Tot.} - \frac{\text{HDL colesterolo} - \text{trigliceridi}}{5}$$

I limiti di normalità sono: colesterolemia totale <180 mg/dL, colesterolemia LDL <130 mg/dL, cole-

FENO	CHILO	VLDL	IDL	LDL	CT	TG	CT/TG
I	+++			BASSE	+	+++	<0.1
IIa		NORMALI		++	++	N/BASSI	>1.5
IIb		++		++	++	++	-1.0
III	+	+	+++	BASSE	++	++	0.4-1
IV		++		N/BASSE	+	++	-0.5
V	++	++		BASSE	+	++	-0.4
SIERO	CREMOSO	TORBIDO	TORBIDO	LIMPIDO	LIMPIDO	TORBIDO	

Fig. 1 - Classificazione fenotipica (OMS).

sterolemia HDL ≥ 40 mg/dL nei maschi e ≥ 50 mg/dL nelle femmine e trigliceridemia < 100 mg/dL dai 2 ai 9 anni, < 130 mg/dL tra i 10 e 19 anni e < 150 mg/dL successivamente.

Su questi parametri di normalità si basa la classificazione fenotipica (Fig. 1) delle dislipidemie: valori di colesterolo LDL ≥ 130 mg% con trigliceridemia < 150 mg% configurano un aumento isolato di LDL circolanti con VLDL normali, in accordo con la diagnosi di fenotipo II A, un pattern caratterizzato da colesterolo LDL ≥ 130 mg% con trigliceridemia > 150 configura un aumento combinato di LDL e di VLDL caratteristico del fenotipo II B e un aumento isolato della trigliceridemia > 150 mg% con colesterolo LDL < 130 mg% è dovuto a un aumento isolato delle VLDL e si accorda con la diagnosi di fenotipo IV. Nei casi con ipertrigliceridemia (≥ 1000 mg%) si configura la diagnosi di fenotipo V, caratterizzato da un aumento delle VLDL circolanti con la presenza contemporanea di chilomicroni a digiuno, nella cui patogenesi può prevalere il fattore ambientale (abusi alimentari associati ad altre malattie metaboliche come diabete, ipotiroidismo, ecc.) o rappresentare la manifestazione fenotipica di rari difetti congeniti del metabolismo (fenotipo I), caratterizzati, sul piano clinico, da epato-splenomegalia e, su quello laboratoristico, da aspetto limpido del siero nell'infranatante, con sopranatante simile a panna montata per la presenza di chilomicroni flottanti spontaneamente in superficie (vedi metabolismo dei chilomicroni). Il dosaggio della lipoproteina (a), Lp(a), caratterizzata dall'unione di una molecola di LDL con una di apoproteina (a), Apo(a), normale < 30 mg/dL aggiunge poco alla definizione diagnostica, ma va riservato ai casi di ipercolesterolemia resistente alle statine, ai fini di definire meglio il rischio di malattia cardiovascolare (1, 3).

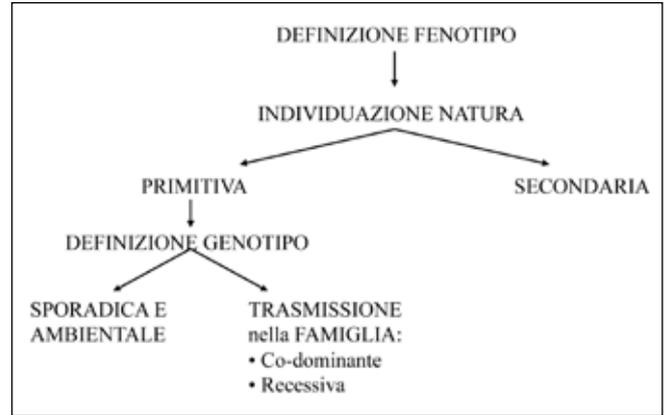


Fig. 2 - DISLIPIDEMIE: flow chart diagnostico.

Disease	Gene	Prevalence in population
FH 1 (Classic FH)	LDL-R	
Heterozygous		<u>1 per 500</u>
Homozygous		1 per million
FH 2 (FDB)	Apo B-100	
Heterozygous		1 per 1000
Homozygous		>1 per million
ARH	ARH	
Heterozygous		1:160 (Sardegna)
Homozygous		1:30.000 (Sardegna)

Fig. 3 - Genetic hypercholesterolemias.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELLE LDL

Ipercolesterolemia poligenica

La forma più comune di ipercolesterolemia nella popolazione è quella poligenica o multifattoriale, nella quale predominano i fattori ambientali, quali alimentazione ipercalorica ricca di grassi saturi, inattività fisica e sovrappeso/obesità. Non si rinvengono clinicamente depositi cutanei di colesterolo (xantomi), ma l'incidenza di cardiopatia ischemica è più elevata di quella osservata nelle persone normocolesterolemiche.

Prima di affrontare nello specifico l'inquadramento clinico delle ipercolesterolemie familiari, occorre ricordare che le autorità regolatorie hanno consegnato al medico di medicina generale la responsabilità del riconoscimento delle forme monogeniche, distinte dalle forme poligeniche, mediante gli strumenti offerti dalla clinica e con semplici esami di laboratorio. Forse in nessun'altra condizione clinica la corretta raccolta

dell'anamnesi familiare rappresenta una tappa fondamentale nel percorso che, muovendo dal fenotipo, giunge allo studio della famiglia dopo aver escluso le forme secondarie (Fig. 2). L'anamnesi familiare dovrebbe fornire una visione della struttura di origine e di quella attuale della famiglia, non dimenticando di considerare l'area geografica di provenienza, l'appartenenza a comunità particolari e il rapporto con l'ambiente. L'incidenza della dislipidemia in proporzioni ben definite nell'ambito di gruppi familiari, in assenza di cause ambientali evidenziabili, la presenza della malattia soltanto nei consanguinei e non nel coniuge, l'età di insorgenza e il decorso clinico fanno propendere per una malattia geneticamente determinata (Fig. 2) (2).

Tre sindromi cliniche sono attualmente riconosciute come il risultato di mutazioni che interessano il catabolismo delle LDL (Fig. 3):

1) ipercolesterolemia familiare (FH 1). La malattia monogenica ad alto rischio cardiovascolare (4-10 volte rispetto alla norma) più frequente nella popolazione. In Italia, circa 120.000 individui (1:500) sono portatori di mutazioni in eterozigosi del gene (cromosoma 19p13.2) che codifica per il recettore delle LDL. La malattia si trasmette in modo autosomico dominante, in modo che l'alterazione genetica ha una probabilità media del 50% di ritrovarsi nella discendenza, quando uno dei genitori ne è affetto: si manifesta con 2 distinte sindromi cliniche di diversa gravità, a seconda che il gene mutato sia presente in forma eterozigote o in forma omozigote. Nella forma più grave, omozigote o con doppia eterozigosi, i recettori per le LDL sono assenti o non funzionanti. L'espressione fenotipica della malattia è estremamente variabile in termini di concentrazione di LDL circolanti, xantomatosi tendinea ed età di insorgenza della cardiopatia ischemica. Tale variabilità dipende dal tipo di mutazione e dalla presenza di fattori ambientali negativi, in particolare l'abitudine al fumo. Dal punto di vista clinico, la diagnosi di FH 1 è certa se, oltre a valori di colesterolemia oggettivamente elevati (colesterolo LDL >190 mg/dL nell'adulto, >130 mg/dL nel bambino), il paziente presenta xantomatosi tendinea o un *pedigree* in cui uno dei genitori e il 50% circa dei familiari di 1° grado disponibili presentano ipercolesterolemia, associata o meno a xantomatosi tendinea. In mancanza di familiari disponibili per l'analisi biochimica, la malattia è, probabilmente, presente se può essere documentata una cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni nei maschi e dei 60 anni nelle femmine) nei familiari di 1° grado. La diagnosi può essere eventualmente confermata in modo definitivo dall'analisi molecolare (2, 3);

2) ipercolesterolemia familiare da mutazioni del gene

che codifica per l'apoproteina B (FH 2). La mutazione produce un'apoproteina B100 difettosa, incapace di legarsi al recettore delle LDL. L'alterato catabolismo delle LDL ne prolunga la permanenza in circolo, con un marcato incremento della colesterolemia LDL. Alcune mutazioni del gene di apo B (cromosoma 2p24) causano sostituzioni aminoacidiche (Arg3500Gln, Arg3500Trp, Arg3531Cys, Arg3480Trp), che la rendono incapace di interagire con il recettore LDL, favorendo lo sviluppo prematuro di aterosclerosi. La FH 2 risulta, tuttavia, meno grave della FH 1, sia in termini di incremento delle LDL, sia in termini di prevalenza della cardiopatia ischemica: non comporta, infatti, un accumulo di lipoproteine a densità intermedia (IDL), che sono normalmente metabolizzate dal fegato mediante il legame di apo E con il recettore B/E (1-3);

3) ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH). Nel 1973, Khachadurian descrisse 4 probandi con le caratteristiche cliniche degli omozigoti FH 1, ma figli di genitori normolipidemici. Questa osservazione e la successiva dimostrazione di un'attività quasi normale dei recettori LDL nei fibroblasti suggerivano l'esistenza di una nuova forma di ipercolesterolemia a trasmissione recessiva, caratterizzata da uno specifico difetto di funzione del recettore LDL a livello epatico. Recentemente, è stato identificato il gene difettivo responsabile di ARH localizzato sul cromosoma 1 (1p36-p35). L'identificazione di mutazioni del gene ARH e gli studi di *turnover* suggeriscono che la proteina ARH gioca un ruolo tessuto-specifico e che è necessaria per la funzione dei recettori LDL nel fegato, ma non nei fibroblasti. La proteina ARH sembra necessaria per indirizzare il recettore LDL verso regioni della membrana basolaterale di cellule polarizzate come gli epatociti. Al momento attuale due sole mutazioni del gene ARH (Trp22Stop e 432insA>Fs>Stop170) sono risultate responsabili di tutti i casi di ARH in Sardegna. Nell'isola, la frequenza degli omozigoti e degli eterozigoti composti ARH (1:30.000) risulta più di 10 volte superiore rispetto a quella degli omozigoti FH 1 in Italia (1:1.000.000). La frequenza stimata degli eterozigoti ARH è molto elevata (1:160). Essi presentano valori normali o moderatamente elevati di colesterolo LDL e la loro identificazione in numero elevato permetterà, in un prossimo futuro, una corretta stima del rischio cardiovascolare di questi soggetti (2, 3);

Dislipidemia Familiare Combinata (FCHL). È la forma di dislipidemia familiare più diffusa nella popolazione (1-3:100). Il probando presenta un fenotipo lipidico mutevole nel tempo: da una forma di ipercolesterolemia isolata (fenotipo II A) l'assetto può virare verso un'iperlipidemia mista (fenotipo II B), con un aumento sia del colesterolo LDL che della trigliceridemia, o

- Comune (1-3:100)
- I livelli plasmatici di colesterolo e/o trigliceridi, di solito moderatamente elevati, riflettono
- l'aumento delle LDL e/o VLDL circolanti
- Familiare: i consanguinei di 1° grado presentano fenotipi differenti
- HDL di solito basse
- Caratterizzata da iperproduzione di apoB-100
- Rischio marcatamente aumentato di ischemia coronarica

Fig. 4 - Dislipidemia familiare combinata (FCHL).

verso una forma di ipertrigliceridemia pura (fenotipo IV). È presente un aumento dell'apo B nel sangue circolante, anche quando i valori di colesterolo LDL non sono particolarmente elevati (Fig. 4). Si manifesta, di solito, dopo i 40 anni, ma, spesso, i bambini di queste famiglie presentano già un profilo lipidico alterato. Nel sangue circolante prevalgono LDL piccole e dense e ricche di apo B. Dal punto di vista clinico, i soggetti affetti possono presentare xantelasma, ma non xantomi tendinei. Le famiglie affette presentano un'incidenza impressionante di infarto precoce del miocardio. Il difetto genetico è ancora sconosciuto e l'aspetto fenotipico dell'assetto lipidico, derivando da un aumento delle VLDL e/o delle LDL, non lo caratterizza completamente e non lo distingue dalle forme poligeniche di iperlipidemia. L'anamnesi familiare correttamente raccolta riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi: i criteri sono restrittivi e prevedono la presenza, nel 50% circa dei familiari del *probando*, di un aumento della colesterolemia e/o della trigliceridemia e/o la presenza di cardiopatia ischemica precoce in almeno uno dei parenti di 1° grado (2, 3).

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEI CHILOMICRONI E DELLE VLDL

Deficit familiare di lipoproteinlipasi (LPL). La lipoproteinlipasi (LPL) è una glicoproteina di 55kD che idrolizza i trigliceridi nei chilomicroni e nelle VLDL, ancorata ai glicosaminoglicani presenti sulla superficie luminale delle cellule endoteliali dei capillari del tessuto adiposo, del muscolo, del cuore e della ghiandola mammaria. LPL ha anche funzioni non-lipolitiche, in quanto mediatrice dell'interazione tra lipoproteine, recettori cellulari e glicosaminoglicani. L'enzima è attivo come omodimero non covalente e richiede per l'attivazio-

ne la presenza di un co-fattore, l'Apo CII. Sono state descritte numerose mutazioni del gene che codifica per LPL (cromosoma 8p22) che, allo stato di omozigosi o di doppia eterozigosi, sono responsabili di una grave chilomicronemia ereditata in modo autosomico recessivo e caratterizzata da grave ipertrigliceridemia, spesso molto superiore a 1.000 mg/dL, con un accumulo nel plasma di chilomicroni (Fenotipo I, vedi Fig. 1). Si manifesta prevalentemente in età pediatrica, con crisi di dolore addominale e pancreatite, spesso scatenate da pasti ricchi di grassi. Dal punto di vista clinico è presente un'epatomegalia, spesso accompagnata da splenomegalia e xantomatosi eruttiva. Non sembra potersi escludere in età adulta la comparsa di manifestazioni cliniche precoci di cardiopatia ischemica. La stessa sindrome clinica si manifesta se, invece del gene della lipoproteinlipasi, è alterato quello dell'apo C II, cofattore della lipoproteinlipasi. Se la forma omozigote è rara (1:1.000.000), non è altrettanto raro lo stato di portatore, la cui frequenza nella popolazione si aggira attorno a 1:500. Gli eterozigoti possono essere normolipidemicici o presentare ipertrigliceridemia di grado variabile, associata a bassi livelli circolanti di colesterolo HDL. Negli eterozigoti la *clearance* postprandiale delle lipoproteine ricche di trigliceridi risulta ritardata e, in particolari situazioni (gravidanza, assunzione di estro-progestinici, diabete tipo 2), si può presentare un'ipertrigliceridemia di grado elevato a digiuno e/o postprandiale, con livelli ridotti di colesterolo HDL (Fenotipo V, vedi Fig. 1). Le alterazioni lipoproteiche riscontrate in molti eterozigoti inducono a ritenere che la condizione di eterozigosi possa essere associata a un aumento del rischio cardiovascolare: per esempio, nei portatori della mutazione Gly188>Glu, la prevalenza della cardiopatia ischemica è risultata significativamente superiore rispetto a quella della popolazione generale (OR 4.9 - 95% CI: 1.2-19.6). La frequenza relativamente elevata dello stato eterozigote fa ipotizzare che molti casi di ipertrigliceridemia attualmente diagnosticati come forme familiari non meglio identificate siano, in realtà, inquadrabili nei difetti genetici di questo enzima. L'interazione del difetto genetico con l'ambiente e, in particolare, con lo stile di vita (alimentazione, attività fisica, ecc.) giustifica la variabilità dell'ipertrigliceridemia nei casi familiari (1-3).

Disbetalipoproteinemia (iperlipidemia *remnant* o fenotipo III). Si tratta di una malattia relativamente rara (1:5.000 nella popolazione generale) caratterizzata, dal punto di vista biochimico, da elevate concentrazioni di colesterolo e trigliceridi plasmatici per accumulo nel sangue circolante di *remnants* di chilomicroni e di VLDL e, dal punto di vista clinico, da manifestazioni precoci di aterosclerosi multidistrettuale e di xantomi cutanei (in particolare palmari e tuberosi). La dislipi-

demia si manifesta raramente prima dei 20 anni e si associa ad altre malattie (diabete, obesità, ipotiroidismo), che contribuiscono alla sua comparsa e ne esacerbano le manifestazioni cliniche. Il difetto molecolare risiede nella presenza di una forma mutante di apo E, che rappresenta una componente apoproteica fondamentale dei chilomicroni e delle VLDL e interviene nel trasporto dei grassi alimentari dall'intestino al fegato e di quelli endogeni dal fegato alle cellule periferiche. Apo E viene riconosciuta dal recettore epatico specifico per apo B/E e regola, in questo modo, il metabolismo dei grassi, sia di origine alimentare che sintetizzati dal fegato. Il locus genico di apo E è polimorfico (alleli $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) e localizzato sul cromosoma 19 e codifica 3 principali isoforme dell'apoproteina, denominate E2, E3 ed E4, identificabili mediante isoelettrofocalizzazione. Le 3 isoforme di apo E differiscono per la composizione aminoacidica in posizione 112 e 158, E2 (Cys112, Cys158), E3 (Cys112, Arg158), E4 (Arg112, Arg158), che presentano una differente affinità per il recettore epatico specifico. La dislipidemia di fenotipo III è abitualmente associata all'omozigosi dell'allele Apo E $\epsilon 2$ (Cys112, Cys158). Questo disordine metabolico è caratterizzato dall'accumulo nel plasma di lipoproteine a densità intermedia (*remnants* per difetto del catabolismo apo E-mediato. Le VLDL contenenti l'isoforma E2 hanno una capacità di legame ai recettori epatici specifici che è pari a circa il 60% di quella delle VLDL contenenti l'isoforma E3. La dislipidemia è, tuttavia, presente solo nel 5% dei soggetti $\square 2 \square 2$, indicando che altri fattori, genetici o acquisiti, sono necessari per lo sviluppo dell'alterazione lipidica. L'accumulo nel plasma di *remnants* di chilomicroni e di VLDL (beta-VLDL) è responsabile della massiva deposizione di colesterolo estere nelle arterie e nella cute sotto forma di xantomi tuberosi, che compaiono come formazioni di colorito roseo-giallastro nelle zone di pressione (gomiti, ginocchia, glutei), e di xantomi piani, a localizzazione peculiare sul palmo della mano e sulle pieghe interdigitali. Come abbiamo già accennato, in questa dislipidemia l'aterosclerosi si presenta clinicamente in forma particolarmente precoce ed evolutiva, determinando la comparsa di manifestazioni cliniche precoci di ischemia coronarica e agli arti inferiori. La presenza in circolo di *remnants* di chilomicroni e di VLDL arricchiti di colesterolo estere è responsabile altresì della comparsa di un siero torbido o cremoso e del marcato aumento della colesterolemia, consensuale a quello della trigliceridemia, con un rapporto colesterolo/trigliceridi superiore a 0.5. Inoltre, rispetto alle VLDL normali, quelle anomali migrano in zona beta all'elettroforesi su gel di agarosio, formando, in questa posizione, una larga banda di lipoproteine con densità superiore a 1.006 g/mL all'ultracentrifuga preparativa (1-3).

TERAPIA

Dieta e attività fisica. Si inizia con una dieta a contenuto di grassi non superiore al 30% delle calorie totali e con contenuto di grassi saturi non superiore al 10%. Il colesterolo alimentare deve essere inferiore a 300 mg nella giornata e i carboidrati devono costituire il 55% circa delle calorie. Se il livello del colesterolo LDL non scende al di sotto dei 100 mg/dL nell'arco di 2 mesi, si deve passare a una dieta più ristretta (2° livello): ulteriore riduzione dei grassi saturi (7%) e del colesterolo (200 mg/die) (4).

Nel caso di un'alterazione prevalente della trigliceridemia con colesterolo HDL basso e sovrappeso/obesità, si preferisce aumentare i grassi monoinsaturi (dieta comunque ipocalorica) e ridurre parzialmente la quota di carboidrati.

La riduzione dei grassi totali fino a un limite accettabile per l'appetibilità della dieta, con l'eventuale aggiunta di trigliceridi a catena corta (MCT), resta, al momento, l'unico ausilio per ridurre l'iperchilomicronemia nel deficit totale di lipasi lipoproteina (LPL).

Va sempre programmata un'attività fisica continuativa di tipo aerobico. Fin dall'adolescenza va combattuto il vizio del fumo e deve essere tenuta sotto attento controllo la pressione arteriosa.

Farmaci. Dopo l'età di 10 anni, se il colesterolo LDL rimane (dopo la dieta) sopra i 160 mg/dL, si può iniziare un trattamento con colestiramina (Questran, Colestrol). La dose di partenza è di 0.5 g/kg/die, frazionata in 4 dosi. Bisogna ricordare comunque che non esiste, attualmente, alcuno studio controllato sulla sicurezza dell'impiego prolungato delle resine sequestranti gli acidi biliari in età pediatrica. Anche in età pediatrica, è stato di recente preconizzato l'impiego delle statine. Si tratta di farmaci di grande efficacia, che andrebbero somministrati nei casi comprovati di ipercolesterolemia familiare, dopo un adeguato periodo di trattamento dietetico, avendo soppesato, caso per caso, il rapporto rischio/beneficio.

In ogni caso, la terapia farmacologica dovrebbe essere prevista nei soggetti ad alto rischio coronarico o sintomatici per cardiopatia ischemica. In questi ultimi anni, sono stati portati a termine importantissimi studi di prevenzione primaria e secondaria, che hanno dimostrato come la riduzione del colesterolo LDL sia in grado di ridurre l'incidenza di infarto del miocardio fatale e non fatale e la mortalità totale. Il beneficio maggiore lo hanno ottenuto i soggetti con rischio cardiovascolare globale aumentato. Va, tuttavia, sottolineato che la diminuzione di circa il 30% del rischio

<p>Intensificazione della terapia con statine</p> <p>Aggiunta di un secondo farmaco:</p> <p>colestiramina</p> <p>ezetimibe</p> <p>fibrato</p> <p>niacina</p> <p>inibitori CETP</p>

Fig. 5 - Fallimento delle statine: quali opzioni terapeutiche?

relativo di infarto in virtù della terapia con statine ci dice che due terzi circa degli eventi continuano ancora a manifestarsi nei soggetti trattati (rischio residuo)(5). Esistono, dunque, altri meccanismi di aterosclerosi, che non sono controllati dalla terapia con statine; in particolare, alcuni studi randomizzati controllati di prevenzione secondaria con fibrato ne hanno dimostrato l'efficacia in pazienti con colesterolo LDL normale e HDL ridotto. Siamo in attesa di nuove molecole in grado di aumentare la concentrazione plasmatica di colesterolo HDL, unico fattore protettivo di tipo metabolico, oltre all'assetto ormonale della donna in età fertile

(Fig. 5). Mancano, per il momento, studi di intervento farmacologico atti a valutare l'effetto di una riduzione delle LDL piccole e dense (*pattern B*) e dell'iperlipidemia postprandiale sulla comparsa di eventi ischemici.

CHI TRATTARE?

Premesso che il trattamento di qualsiasi dislipidemia deve essere indirizzato innanzitutto a correggere abitudini alimentari e stili di vita, la terapia farmacologica sta assumendo sempre maggiore importanza. In una corretta valutazione del rapporto costo/beneficio, questa deve essere riservata ai soggetti con rischio cardiovascolare globale elevato (6).

Riferendoci alla prevenzione primaria, i farmaci dovranno essere riservati a 2 categorie di soggetti:

- quelli affetti da dislipidemie familiari, come le ipercolesterolemie familiari (FH) (vedi sopra) o come la dislipidemia familiare combinata (FCHL);
- quelli affetti da dislipidemia non corretta dalla dieta e dall'attività fisica e ad alto rischio cardiovascolare (>20% in 10 anni); la valutazione del rischio globale porta ad assimilare la prevenzione primaria a quella secondaria (4, 7).

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, i farmaci ipolipemizzanti devono essere somministrati ai pazienti sopravvissuti a un evento coronarico acuto o che presentano un equivalente coronarico di rischio. Le Li-

TABELLA I - FARMACOCINETICA DELLE STATINE

Proprietà	Simva/Lova	Prava	Fluva	Atorva	Rosuva
Assorbimento %	60	34	>90	30	50
Biodisponibilità %	5	20	30	12	20
Emivita (ore)	2	1-3	1	14	20
Protein binding %	95	50	>98	>98	88
Clearance metabolica	Epatica CYP3A4	Multipla	Epatica CYP2C9	Epatica CYP3A4	Biliare CYP2C9

TABELLA II - EFFETTO IPOCOLESTEROLEMIZZANTE (RIDUZIONE % DI LDL COLESTEROLO) DELLE STATINE IN RELAZIONE ALLA DOSE GIORNALIERA MINIMA E MASSIMA

Atorvastatina	10 mg/die	35-40%	80 mg/die	50-60%
Fluvastatina	20 mg/die	20-25%	80 mg/die	35-38%
Pravastatina	20 mg/die	25-30%	40 mg/die	30-35%
Simvastatina	20 mg/die	35-40%	80 mg/die	45-50%
Rosuvastatina	10 mg/die	40-45%	40 mg/die	50-60%

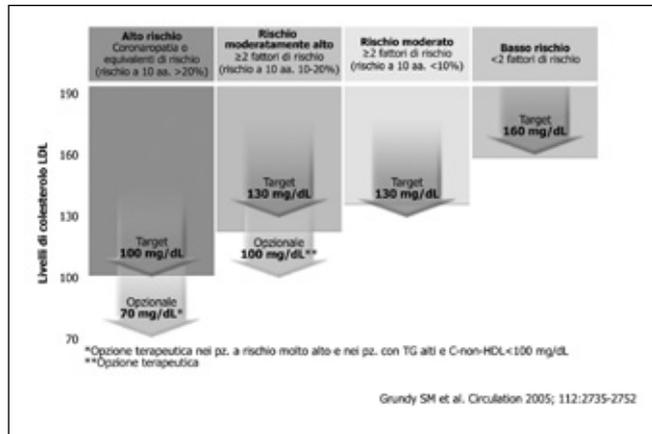


Fig. 6 - NCEP ATP III LDL-C Goals.

nee Guida proposte dall'ATP III hanno avuto il merito di aver introdotto il concetto degli equivalenti di rischio di cardiopatia ischemica, rappresentati da manifestazioni diverse di aterosclerosi come:

- malattia vascolare periferica
- aneurisma dell'aorta addominale
- aterosclerosi carotidea sintomatica o asintomatica
- diabete

In tutti questi casi, l'obiettivo della terapia è quello di ridurre la colesterolemia LDL almeno <100 mg% (Fig. 6).

Per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia, sempre l'ATP III (4) ha indicato i valori soglia per il trattamento (4, 7):

- 150-199 mg/dL, valori ai limiti superiori della normalità, per cui è consigliato un adeguato stile di vita con un aumento dell'attività fisica e una riduzione del sovrappeso/obesità;
- 200-499 mg/dL, valori alti, da trattare *in primis* con uno stile di vita ed eventualmente con farmaci;
- ≥500 mg/dL, valori molto alti, in cui sono indicati niacina e fibrati.

COME TRATTARE?

Statine

Sono farmaci che hanno in comune le seguenti caratteristiche:

- trattamento delle ipercolesterolemie;
- meccanismo d'azione simile;
- agiscono sullo stesso enzima: inibiscono per competizione l'enzima HMGCoA reduttasi, soprattutto a livello epatico;
- abbassano il colesterolo LDL;
- generalmente sono ben tollerate.

In Italia, disponiamo di 5 statine (in ordine alfabetico, dosaggio giornaliero minimo e massimo):

- atorvastatina 10-80 mg/die
- fluvastatina 20-80 mg/die
- lovastatina 10-80 mg/die
- pravastatina 20-40 mg/die
- rosuvastatina 5-40 mg/die
- simvastatina 10-80 mg/die

Le statine non sono tutte uguali, ma si differenziano tra loro per:

- struttura molecolare/proprietà fisico-chimiche (lipofilia di simvastatina, lovastatina, fluvastatina e atorvastatina, idrofilia di pravastatina e rosuvastatina);
- farmacocinetica/farmacodinamica;
- effetti sui lipidi (colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi) ed effetti non lipidici (funzione endoteliale, infiammazione, coagulazione/aggregabilità piastrinica, stabilità di placca);
- dimostrazione di benefici a lungo termine sullo stato di salute.

La farmacocinetica di queste molecole è profondamente diversa (Tab. I). Il succo di pompelmo e farmaci quali l'eritromicina e gli antimicotici possono aumentare l'emivita di alcune statine agendo sull'enzima CYP3A4 (7).

Le statine vengono detossificate come glucuronide, che si trasforma spontaneamente in lattone o viene degradato da una β-glucuronidasi a statina acida aperta e, successivamente, ossidata. Il gemfibrozil (Lopid e altri) interferisce con l'ossidazione e la formazione di lattone.

Nella Tabella II viene riportato l'effetto ipocolesterolemizzante delle singole statine.

Effetto delle statine sulla trigliceridemia: tutte le statine riducono i trigliceridi del 15-25% circa;

- la magnitudine è correlata alla trigliceridemia basale;
- effetto dose-risposta nei soggetti con trigliceridemia basale elevata.

Tutte le statine aumentano di circa il 6-10% il colesterolo HDL, a eccezione dell'atorvastatina, che ad alto dosaggio lo riduce moderatamente.

Effetti collaterali delle statine. Comprendono cefalea, dispepsia ma, soprattutto, aumento delle transaminasi (<5% dei trattati) e del CPK (<3%), come segno di miopatia (<1 x mille) o, ancora più raramente, di rabdomiolisi (1:100.000). Fino a oggi sono stati segnalati dalla FDA americana complessivamente 50 casi di rabdomiolisi fatale da cerivastatina (tolta dal commercio) e 50 casi di rabdomiolisi fatale con tutte le altre statine messe insieme. Si è confermato, dunque, un eccesso di casi di rabdomiolisi fatale da cerivastatina, anche se, nei casi segnalati, il farmaco era stato somministrato a dosaggio elevato (superiore a 0.4 mg/die) e/o associato ad altri farmaci, come il gemfibrozil, in grado di aumentare la tossicità della

cerivastatina. Gli effetti collaterali delle statine, documentati dagli oltre 30.000 pazienti, studiati per oltre 5 anni e inclusi nei grandi *trials* di prevenzione secondaria e primaria, randomizzati in doppio cieco *versus* placebo e condotti negli ultimi 10 anni, si possono riassumere nel modo seguente: <5% di casi con danno epatico transitorio, <0.1% di sindrome dolorosa muscolare, con aumento o meno del CPK e <0.001% di rhabdmiolisi, che è risultata fatale nel 20% di questi pazienti. Nonostante la rarità, la sindrome da rhabdmiolisi deve essere riconosciuta precocemente e prevenuta, perché, quando si manifesta, è gravata da un tasso elevato di mortalità. A fronte di questi effetti collaterali, occorre sottolineare che in tutti i grandi *trials* di prevenzione, primaria e secondaria, le statine hanno ridotto in 5 anni del 30% il rischio relativo e del 3.3% il rischio assoluto di eventi cardiovascolari nei soggetti con rischio cardiovascolare elevato. Il numero di soggetti ad alto rischio da trattare per 5 anni per evitare un evento è pari a 30 e questo numero (NTT) pone le statine tra i farmaci più efficaci nella prevenzione secondaria degli eventi ischemici cardiovascolari (6, 7). Si calcola che nel mondo, dal 1980, siano stati trattati con statine più di 100 milioni di pazienti: il trattamento ha evitato circa 600.000 infarti annui, di cui approssimativamente il 40% fatali. In Italia, superano il milione i pazienti ad alto rischio che assumono statine: se condotto per 5 anni, il trattamento consentirà di evitare circa 25.000 infarti, di cui 10.000 fatali.

Il progresso più recente nella terapia delle ipercolesterolemie è stato l'inserimento nel prontuario terapeutico di ezetimibe associata a una statina (simvastatina, in particolare), in grado di inibire contemporaneamente assorbimento intestinale (ezetimibe) e sintesi epatica (statina) del colesterolo (5). Questo meccanismo duale aumenta in modo sostanziale la capacità dei 2 farmaci in associazione di ridurre i livelli del colesterolo LDL, rispetto alla riduzione

operata dai singoli farmaci. Inoltre, la combinazione di ezetimibe/statina si è rivelata più efficace sia di atorvastatina che di rosuvastatina negli studi confronto, offrendo, in questo modo, un'ulteriore opzione terapeutica per quei pazienti che rispondono in modo inadeguato a dosi anche elevate delle statine più potenti (5).

RIASSUNTO

Le dislipidemie genetiche rappresentano una causa importante di aterosclerosi coronarica precoce e di mortalità cardiovascolare nella popolazione. Il riconoscimento precoce di queste forme e il loro rigoroso trattamento è in grado di prevenire l'eccesso di morbilità e di mortalità cardiovascolari da loro determinato. Le statine rappresentano farmaci efficaci e ben tollerati, in grado di ridurre efficacemente il danno cardiovascolare e di prevenire l'eccesso di morbilità e di mortalità. L'effetto preventivo di questa famiglia di farmaci è in gran parte indipendente dal tipo di statina, ma dipende dalla loro potenza ipocolesterolemizzante. La terapia con LDL aferesi deve essere riservata a quelle forme che non rispondono alla più potente terapia farmacologica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Il manoscritto non contiene Figure o Tabelle soggette ad autorizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases, Scriver CR et al., Eds. Mc Graw-Hill, New York, ed. 8, 2001; vol.II, cap. 120.
2. Cattin L, Bertolini S. In: Geni e Malattie Cardiovascolari, Cattin L e Ponte E, Mediserve S.r.l., Milano 2004; cap. 2.
3. Bertolini S, Pisciotto L. In: Manuale delle Dislipidemie e dell'Arteriosclorosi, Pujia A e Notarbartolo A, Ed. PRO.SA, Catanzaro 2004; cap. 6.
4. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels. Am J Cardiol 2009; 104: 1689-94.
5. Polis AB, Abate N, Catapano AL, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and goal achievement with ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin or rosuvastatin in patients with diabetes, metabolic syndrome, or neither disease, stratified by National Cholesterol Education Program risk category. Metab Syndr Relat Disord 2009; 7: 601-10.
6. Parker DR, Gramling R, Goldman RE, et al. Physicians' perceptions of barriers and facilitators regarding adoption of the National Cholesterol Education Program guidelines. Prev Cardiol 2008; 11: 29-35.
7. ECS/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769-818.