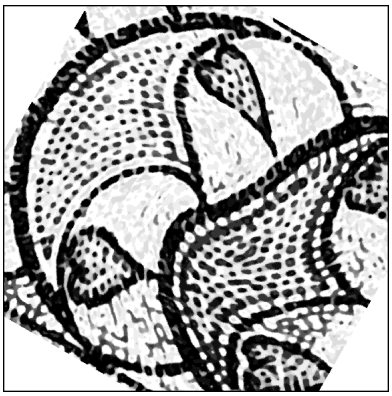
www.medicalsystems.it
http://medicalsystems.editoria.com

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano



Domenico Sommariva
Adriana Branchi

Dislipidemie

39

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1988

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 36 -Luglio 1988 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

Caleidoscopio
Italiano

Domenico Sommariva*
Adriana Branchi**
**Divisione di Medicina II, Ospedale L. Sacco, Milano*
***Istituto di Medicina Interna e Fisiopatologia Medica*
Università degli Studi, Milano

Dislipidemie

39

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1988

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Questo volume sulle dislipidemie vuol rappresentare una sintesi dello stato attuale sulle conoscenze fisiopatologiche in questo settore oltre a fornire alcuni cenni sulla diagnosi e la terapia. L'importanza delle conoscenze in questo campo è notevole se si pensa che, riferendosi alla sola ipercolesterolemia, è ormai un fatto accertato che la riduzione dei suoi livelli patologici, si accompagna ad una significativa diminuzione dell'incidenza di infarto miocardico e delle condizioni patologiche che anticipano tale malattia e che la riduzione della colesterolemia media di una popolazione dell'1% ottenuta con mezzi dietetici e farmacologici induce un calo della mortalità per cardiopatia ischemica nella stessa popolazione del 2% circa.

Sebbene, per soli problemi di spazio, non sia stato possibile trattare estesamente il problema della aterosclerosi, non si può fare a meno di segnalare come oggi non si possa dare alcun valore soglia dei livelli di colesterolemia in quanto esiste una correlazione diretta tra colesterolemia e cardiopatia ischemica nell'ambito dei vari livelli studiati.

Questo è tanto più importante in quanto gli studi sull'animale, e recenti indagini angiografiche nell'uomo, hanno dimostrato che la riduzione della colesterolemia si accompagna ad una riduzione delle placche ateromasiche arteriose.

E' con vero piacere quindi che ringrazio il Professor Domenico Sommariva e la dottoressa Branchi che hanno accettato di preparare questa monografia con il pieno convincimento che questo lavoro favorirà la diffusione tra i medici di informazioni utili ad aumentare la coscienza di queste tematiche.

Il Professor Sommariva, specialista in Malattie del tubo digerente, sangue e ricambio ed in Medicina Interna lavora presso la Divisione II di Medicina dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano. E' professore a contratto presso la Scuola di Specializzazione in Scienze dell'Alimentazione di Milano. E' inoltre, a buon diritto, membro della Società Italiana di Nutrizione Umana, della Società Italiana per lo studio dell'Arteriosclerosi e della Società Italiana di Diabetologia quale riconoscimento dell'intensa attività scientifica svolta nell'ambito della Scuola del Professor Fasoli, i cui interessi principali vertono sullo studio dei disordini del metabolismo lipidico e dei rapporti di questi con l'aterosclerosi. L'intensa attività di ricerca sulla metodologia di studio delle lipoproteine, sulla regolazione della lipolisi, sugli effetti della te-

rapia dietetica e farmacologica nei vari stati di dislipidemia e sull'aggregazione piastrinica, ha portato il Professor Sommariva alla pubblicazione di oltre centotrenta lavori.

La dottoressa Branchi specializzata in Diabetologia e malattie del ricambio, membro della Società Italiana di Diabetologia allieva anch'essa del Professor Fasoli ha sviluppato una serie di ricerche concernenti il metabolismo lipoproteico che sono state oggetto di numerose pubblicazioni e comunicazioni a Congressi sia nazionali che internazionali.

Una ultima annotazione infine sulla realizzazione di questo volume che è stato prodotto e portato a termine grazie alle nuove tecnologie che hanno reso possibile la nascita e la crescita del desktop publishing. Macintosh™, Word 3™, Page Maker 2™, SuperPaint™, CricketGraph™, sono gli strumenti di una nuova filosofia di cui non siamo certo noi i profeti ma che abbiamo utilizzato con la convinzione della crescente importanza nel mondo della comunicazione scientifica.

Sergio Rassu

Introduzione

Già nel 1862 Virchow suggeriva che i lipidi della placca ateromatosa derivassero da "insudazione" del plasma nella parete arteriosa. Questa teoria è stata in seguito sostenuta da Aschoff (1924) e approfondita da Anitschkow (1933) con la dimostrazione che l'aggiunta di colesterolo alla dieta di animali da esperimento determinava ipercolesterolemia e la comparsa di lesioni arteriose del tutto simili a quelle che si osservano in patologia umana. Da queste osservazioni, suffragate in seguito da un'imponente mole di dati sperimentali, clinici ed epidemiologici, è nato e si è sviluppato l'interesse per lo studio del metabolismo lipidico e delle sue alterazioni.

Gli studi di biologia molecolare, biochimica e genetica hanno prodotto negli anni recenti una considerevole quantità di nuovi dati che hanno permesso di approfondire ed espandere le conoscenze sul metabolismo lipidico in condizioni normali e patologiche e sul ruolo dei lipidi nel processo aterogenetico. Ne è derivato un più razionale approccio diagnostico ed un più valido giudizio prognostico delle anomalie lipoproteinemiche che, insieme ai progressi della terapia ipolipemizzante ed al riconoscimento del suo effetto sulla prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi, potrà avere un profondo impatto sulla morbosità e mortalità cardiovascolare. Il continuo progresso delle conoscenze impone una revisione periodica dell'argomento per dare al Clinico una base razionale su cui operare le proprie scelte diagnostiche e terapeutiche. A questo la presente monografia è diretta nella speranza di raggiungere lo scopo.

Le lipoproteine

Caratteristiche generali

Colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi sono i grassi principali presenti nel plasma. Per la loro elevata insolubilità essi non possono circolare liberi in un mezzo acquoso come è il plasma e vengono pertanto trasportati in complessi macromolecolari specializzati, le lipoproteine. Benchè differenziabili sulla base delle caratteristiche fisico-chimiche (tabella 1), tutte le lipoproteine condividono uno stesso modello strutturale che consiste in una forma sferoidale in cui le molecole idrofiliche sono situate alla superficie e quelle maggiormente insolubili, come gli esteri del colesterolo ed i trigliceridi, nella parte centrale (core).

	Clillom.	**VLDL**	**IDL**	**LDL**	**HDL_2**	**HDL_3**
Densità	*<0,95*	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,120	1,120-1,210
Mobil.Elettrof. origine		pre-β	β-pre-β	β	alfa	alfa
Peso molec.	10^9~10^{10}	$5*10^6 10^7$	$4,5*10^6$	$2-2,5*10^6$	$3,9*10^5$	$1,9*10^5$
Diametro (nm)	100-1000	28-75	25-35	17-26	9-10	*7-7,5*
Sf	>400	20-400	12-20	0-12	3,5-9@	0-3,5@
Compos. chim. (in % di peso)						
Trigliceridi	86	55	23	6	5	3
Colest.ester.	3	12	29	42	17	13
Colest. libero	2	7	9	8	5	4
Fosfolipidi	7	18	19	22	33	25
Proteine	2	8	19	22	40	55

@$F_{1,200}$ Velocità di flottazione a d=l,200 g/ml

Tabella 1. Principali caratteristiche delle lipoproteine.

Più precisamente lo strato superficiale è costituito da fosfolipidi che espongono la parte polare, da proteine (apoproteine) che si estendono anche nel core della particella e da quantità variabili di colesterolo non esterificato interdigitato con i fosfolipidi di superficie. I lipidi apolari, raccolti in una sorta di goccia di olio, si trovano pertanto protetti dall'ambiente acquoso esterno (figura 1). La forma sferoidale, determinando un alto rapporto volume/superficie, riduce al minimo l'interazione della particella con l'ambiente esterno, favorendone la solubilità e permettendo nel contempo un'elevata capacità di trasporto dei grassi che rappresenta il compito biologico

specifico delle lipoproteine. Oltre che per la conformazione strutturale, le lipoproteine delle vane classi sono accomunate dalla composizione lipidica. Anche se in rapporti molari diversi, trigliceridi, colesterolo libero ed esterificato e tosfolipidi sono infatti riscontrabili in tutte le lipoproteine (tabella 1).

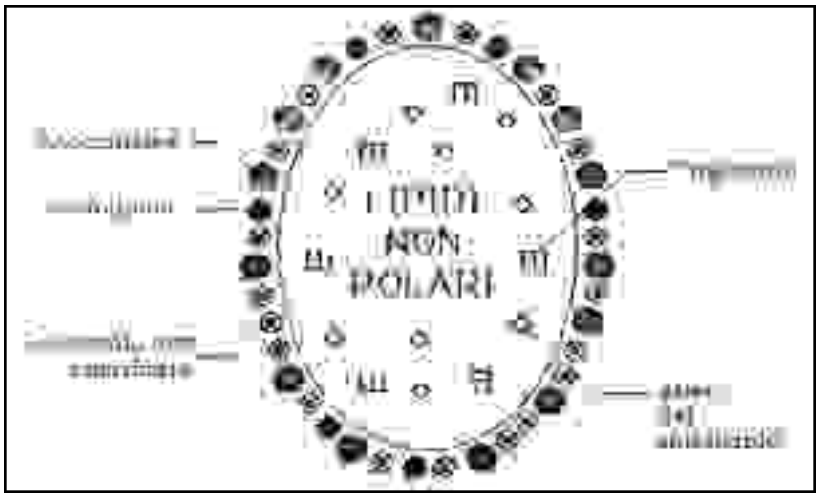


Figura 1. Struttura di una particella lipoproteica. I lipidi non polari (colesterolo esterificato e trigliceridi) sono circondati da un mantello formato da proteine, colesterolo libero e fosfolipidi. (da vergani C. modificato).

Le apoproteine

Al pari dei lipidi, le proteine (apolipoproteine o apoproteine) non identificano la particella lipoproteica. La stessa apoproteina può essere infatti presente, seppure in concentrazioni diverse, in lipoproteine appartenenti a classi diverse (tabella 2). Le apoproteine sono una componente essenziale delle lipoproteine. Oltre a contribuire alla solubilizzazione dell'intera particella, hanno funzioni metaboliche complesse che, per alcune di esse, si concretano nella modulazione di sistemi enzimatici connessi al metabolismo lipoproteico e nel legame con strutture specifiche cellulari deputate al catabolismo delle lipoproteine (tabella 3). Le apoproteine 5000 proteine di secrezione e, secondo una regola probabilmente generale, vengono sintetizzate come precursori. Per esempio l'apoproteina A-I, il cui metabolismo è il più conosciuto, viene prodotta come pre-pro-Apo A-I (267 aminoacidi). Prima della secrezione nel plasma, il suo peso molecolare viene ridotto per rimozione di un polipeptide di 18 aminoacidi. Questo prepeptide (signal peptide) sembra avere funzioni di trasferimento del ribosoma, dove avviene la sintesi proteica sul reticolo endoplasmatico (figura 2). La proteina secreta dalla cellula (pro-Apo A-I) subisce poi un'ulteriore trasformazione per la rimozione, catalizzata da una propeptidasi, di una catena di 6 aminoacidi.

	Chilomicroni	VLI)L	LI)L	HI)L_2	HI)L_3
A-I	33%	tracce	tracee	65%	62%
A-LI	tracee	tracce	tracce	10%	23%
A-TV	14%	---	---	7%	niece
	11-48	5%			
	11-100	---	25%	95%	3%
C	32%	55%	2%	13%	5%
I)	2%	4%			
E	10%	15%	3%	3%	1%
AItre	6%	5%	5%	4%	5%

Tabella 2. Contenuto percentuale di apoproteine nelic lipoproteine sieriche.

	P.M.	Sede di sintesi	Concentrazione sierica	Funzione biologica
A-I	28,3	Intestino Fegato	100-150	Proteina strouorale delle HDL. Cofattore della LCAT.
A-lI	17,0	Intestino Fegato?	30-50	Proteina strutturale delle HDL. Proprietà di legare i fosfolipidi.
AIV	46,0	Intestino	15	Ruolo negli scambi lipidici?
B-48	265	Intestino	?	Formazione intracell. e trasporto transcellulare dei chilomicroni.
B-100	549	Fegato	80-100	Formazione intracell. etrasporto transccllulare delle VLDL. Interazione con recettoriB .E.
C-I	6,5	Fegato	<10	Cofattore della LPL. Attivatore della LCAT.
C-Il	8,8	Fegato	3-8	Cofattore della LPL.
C-Ill	8,9	Fegato	8-15	Inibitore della LPL.
D	20	?	10	Attivatore della LCAT. Ruolo nella reazione di trasferimento degli esteri del colesterolo?
E	39	Fegato	3-5	Interazione con i recettori B,E ed E. Inibitore della LPL?

Tabella 3. Caratteristiche principali, sede di sintesi, concentrazione sierica e funzione delle principali apoproteine . LCAT=lecitina-colesterolo-acil-transferasi; LPL=lipasi lipoproteica.

Figura 2. Sintesi del precursore di una proteina . Il "signal peptide" ha la funzione di trasferire il ribosoma, dove avviene la sintesi proteica, sul reti - colo endoplasmatico che da liscio diventa rugoso. Il "signal peptide" viene poi rimosso da una proteasi intracellulare (da Vergani C. 1986. modificato).

Ne risulta l'apoproteina A-I matura, composta da 243 aminoacidi (Brewer et al., 1987). Per molte apoproteine si conosce la struttura primaria che appare di importanza fondamentale per I'interazione con i lipidi. Questa avviene in corrispondenza di zone specializzate della catena polipeptidica costituite da un blocco comune di 33 aminoacidi, consistente in 3 ripetizioni di 11 residui aminoacidici (eliche anfipatiche). Nella struttura anfipatica (figura 3) gli aminoacidi polari idrofilici 5000 situati sulla faccia dell'elica orientata verso la superficie, a contatto perciò con il plasma, mentre quelli non polari idrofobici, con cui interagiscono i lipidi con un legame forse di tipo ionico, sono localizzati verso l'interno della particella lipoproteica (Gotto e al., 1987).

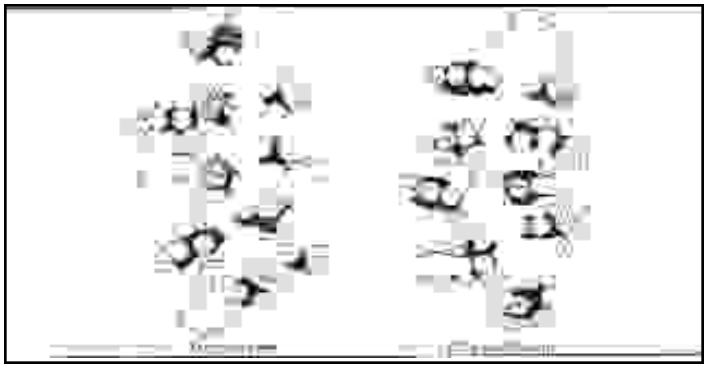


Figura 3. Modello molecolare di apoproteina. Sono evidenziate la faccia po - lare e quella non polare dell'elica anfipatica. la prima è orientata verso la superficie e quindi a contatto con il plasma, la seconda interagisce con i li - pidi con un legame forse di tipo ionico. (da Gotto A.M. Jr e Catapano A. L. 1981).

Metabolismo delle lipoproteine

L'assenza di una individualità nella composizione delle lipoproteine appartenenti alle diverse classi è l'espressione di una complessa interazione metabolica che si caratterizza principalmente per lo scambio di componenti lipidiche e proteiche tra lipoproteine di classe diversa e per l'interconversione di lipoproteine di una classe in quelle di un'altra (figura 4). Ai fini puramente descrittivi è utile distinguere due vie metaboliche principali: la prima che riguarda il trasporto e l'utilizzazione dei grassi esogeni (metabolismo dei chilomicroni) e la seconda che interessa quelli endogeni (apporto dei grassi ai tessuti e trasporto inverso del colesterolo dai tessuti periferici al fegato). Ciò non vuol dire che le due vie metaboliche siano del tutto sepa-

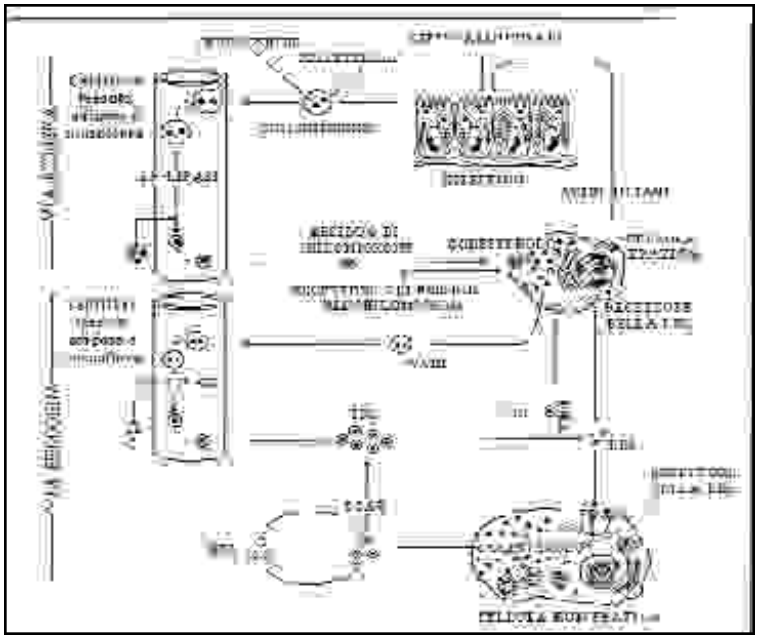


Figura 4. La via esogena e la via endogena del metabolismo dei grassi. I grassi assorbiti dell'intestino vengon complessati con apoproteina B-48 a formare i chilomicroni attraverso i dotti linfatici raggiungono la grande circolazione. In essa i chilomicroni vngono parzialmente idrolizzati dalla lipasi lipoproteica ed i residui delle particelle vengono degradati dagli epa - tociti. I grassi trasportati al fegato con i residui dei chilomicroni e quelli di nuova sintesi si uniscono all'apoproteina B-100 e vengono secreti come VLDL. Queste subiscono una idrolisi parziale ad opera della lipasi lipopro - teica ed i residui delle VLDL (IDL) vengono in parte captati dal fegato ed in parte danno origine alle LDL. (da Brown e Goldstein, 1985 modificato).

rate, anzi i punti di contatto sono cosi numerosi che la via dei grassi esogeni e quella dei grassi endogeni sono per certi aspetti interdipendenti.

I chilomicroni

I chilomicroni sono le particelle lipoproteiche di maggiori dimensioni. Il loro diametro è piuttosto variabile potendo oscillare da 75 a 60 nm, le particelle più grosse sono quindi visibili al microscopio ottico. I chilomicroni sono costituiti per circa il 98% da lipidi e per l'l-2% da proteine. Queste sono rappresentate sopratutto da apo C ed apo A-I e, in misura minore, da apo A-IV, apo E e apo B-48 (Assman, 1982). La particolare ricchezza in grassi e la povertà in proteine conferisce al chilomicrone caratteristiche fisiche peculiari quali una densità molto bassa (<0.95 g/ml), responsabile del fenomeno della flottazione, cioè del galleggiamento spontaneo se il siero viene lasciato a sedimentare per qualche ora e l'immobilità elettroforetica, dovuta sia alle dimensioni della particella sia alla debole carica eletirica.

Origine e metabolismo dei chilomicroni

I chilomicroni vengono formati esclusivamente nelle cellule della mucosa del duodeno e del digiuno dove avviene l'assemblaggio dei lipidi assorbiti dall'intestino con le apoproteine prodotte dagli enterociti stessi (apo A-I, A-II, A-IV e B-48). Dopo essere stati secreti dalle cellule intestinali, i chilomicroni, attraverso i dotti linfatici, raggiungono il dotto toracico e la grande circolazione dove vengono arricchiti in apo C-II e apo E che sono cedute ad essi dalle HDL (Greene al., 1979). La presenza di apo C-II e di apo E è di estrema importanza per il destino metabolico dei chilomicroni. L'apo C-II è infatti il cofattore della lipasi lipoproteica, un'enzima idrolitico prodotto dalle cellule del tessuto adiposo e del tessuto muscolare che svolge la propria azione a livello dell'endotelio capillare (La Rosa e al., 1970). L'enzima idrolizza i trigliceridi della particella liberando gli acidi grassi che vengono assunti dai tessuti (muscolo striato, miocardio, polmone, ghiandola mammaria, tessuto adiposo) che li utilizzano per le loro necessità energetiche o per la costituzione di materiale energetico di deposito. Il risultato dell'attività della lipasi lipoproteica non è solo una riduzione del volume centrale del chilomicrone per impoverimento in trigliceridi ma anche una perdita di componenti di superficie che vengono trasferiti (Patsch e al., 1978) o che più probabilmente, danno origine alle HDL (Deckelbaum et al., 1979). Il residuo del chilomicrone (remnant), relativamente più ricco in esteri del colesterolo ed in apo E rispetto alla particella originaria, viene definitivamente captato e degradato dagli epatociti (figura 4).

Catabolismo dei chilomicroni

La scomparsa dei chilomicroni dal circolo ematico è piuttosto rapida. Si calcola che l'emivita del chilomicrone sia di appena pochi minuti così che in condizioni normali chilomicroni sono reperibili nel plasma solo dopo un pasto abbondante in grassi. Il rapido catabolismo dei chilomicroni è mediato, oltre che dall'attività della lipasi lipoproteica, dalla presenza, acquisita nel torrente circolatorio, di apo E. Questa infatti viene riconosciuta da parte di un recettore epatico ad elevata affinità che permette l'endocitosi e la degradazione del residtio del chilomicrone. II recettore per i remnants dei chilomicroni è presente solo sulla membrana plasmatica degli epatociti ed è distinto da quello per le LDL (recettore B,E). Riconosce solo l'apo E se non accompagnata da apo B-l00 e da apo C e la sua funzione non sembra regolata come quella del recettore B,E (Brown e Goldstein, 1983). Recentemente il recettore epatico per l'apo E è stato isolato e purificato e, con la tecnica del DNA ricombinante, ne è stata parzialmente individuata la sequenza. II suo peso molecolare è stato calcolato intorno ai 56.000 daltons. Il legame con l'apo E sembra essere di tipo ionico tra i residui basici (arginina e lisina) dell'apo E e quelli acidi (glutamato e aspartato) del recettore (Hui e al., 1986). La captazione dei residui chilomicronici e, in particolare, del colesterolo da essi veicolato, comporta una regolazione della sintesi epatica di colesterolo per una soppressione dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi). II fegato dunque reagisce all'apporto di colesterolo esogeno bloccandone la produzione locale. In termini finalistici, ciò significa una protezione da un'eccessivo accumulo di colesterolo nell'intero organismo. Non è chiaro tuttavia se solo il fegato sia deputato al catabolismo dei residui dei chilomicroni. Da un punto di vista teorico questi potrebbero essere captati da al tre cellule attraverso i recettori per le LDL che riconoscono con grande affinità l'apo E (Brown e Goldstein, 1983). In effetti una simile possibilità è stata documentata per le cellule muscolari lisce della parete arteriosa (Bierman, 1982) e ciò potrebbe giustificare l'ipotesi che i residui dei chilomicroni abbiano una potenzialità eterogena (Zilversmit, 1979).

Le lipoproteine a bassissima densità (VLDL)

Oltre il 90% dei trigliceridi presenti nel siero in condizioni di digiuno è sintetizzato dal fegato e secreto nel circolo ematico come componente delle VLDL. Queste rappresentano una miscela eterogenca di macromolecole costituite, in media, per il 60-70% della massa da trigliceridi, per il 10-15% da colesterolo e fosfolipidi e per il 10% da proteine (30-35% apo B-100, 50% apo C e 10% apo E ed altre apoproteine).

Metabolismo delle VLDL

La sintesi delle VLDL è estremamente rapida. I grassi trasportati al fegato dai residui dei chilomicroni e quelli di nuova sintesi epatica si complessano in particelle lipidoproteiche del diametro di 30-100 nm nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato del Golgi. Le particelle si raccolgono in vacuoli circondati da una membrana che successivamente si fondono con la membrana plasmatica e vengono secreti nello spazio di Disse. Dopo aver raggiunto il circolo ematico attraverso i fori presenti nell'endotelio sinusoidale, le VLDL vanno incontro ad un destino metabolico simile a quello dei chilomicroni. Sono sottoposte infatti all'azione della lipasi lipoproteica che ne idrolizza i trigliceridi (ceduti poi sotto forma di acidi grassi ai tessuti) e favorisce il trasferimento di alcune componenti di superficie alle MDL. A loro volta le VLDL ricevono dalle HDL esteri del colesterolo ed apoproteina C. Lo scambio di componenti tra le VLDL e le HDL è mediato dalle proteine di trasferimento lipidico (Nichols e Smith, 1965) di cui si parlerà più estesamente in seguito. L'effetto dell'azione combinata della lipasi lipoproteica e delle proteine di trasferimento lipidico è una progressiva modificazione delle dimensioni e della composizione della particella. Questa infatti diventa sempre più piccola, più densa e più ricca in colesterolo. Ne risulta una nuova famiglia di particelle (IDL) avente caratteristiche fisiche e chimiche intermedie tra quelle delle VLDL e quelle delle LDL (figura 5).

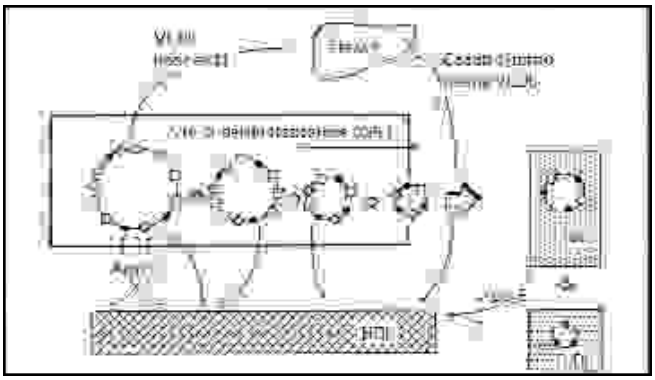


Figura 5. Rappresentazione

Destino delle lipoproteine a densità intermedia (IDL)

Circa metà delle particelle IDL viene catabolizzata, entro 2-6 ore dalla formazione, dal fegato dopo endocitosi mediata dai recettori epatici B,E. Il legame specifico con il recettore è attribuibile alle apo E, presente nelle IDL, la cui affinità per il recettore B,E dell'epatocita è maggiore di quella dell'apo B-l00. Le particelle IDL non captate dal fegato rimangono in circolo molto più a lungo e, con il passare del tempo, subiscono altre trasformazioni che ne modificano ulteriormente la struttura. In particolare, parte dei trigliceridi viene rimosso e l'apo E viene ceduta alle HDL (Tam e al., 1981). Attraverso tappe metaboliche ancora non del tutto chiarite, le IDL vengono infine converti te in LDL. E' probabile che nella conversione un ruolo importante sia svolto da un enzima idrolitico, la lipasi epatica, e che sia necessaria l'interazione delle IDL con il recettore E o B,E del fegato (Nicoll e Lewis, 1980). Comunque le LDL, che trasportano circa i due terzi del colesterolo totale del plasma, sono il prodotto catabolico finale delle VLDL ed in esse si ritrova tutta l'apo B-l00 della VLDL originaria.

Le lipoproteine a bassa densità (LDL)

Le LDL sono grosse particelle sferiche con una massa di circa 3 milioni di daltons e con un diametro di 22 nanometri, costituite da una parte centrale, composta da lipidi altamente insolubili come esteri del colesterolo (circa 1.500 molecole di colesterolo per particella LDL) e trigliceridi e da un mantello formato da fosfolipidi (circa 800 molecole), colesterolo non esterificato (circa 500 molecole) e apoproteina B. La funzione biologica delle LDL è rappresentata dal trasporto del colesterolo dal fegato alle cellule dei tessuti periferici che lo utilizzano per le loro necessità plastiche, come la costituzione delle membrane plasmatiche, o per quelle metaboliche, come la sintesi di ormoni steroidei e di acidi biliari. Questo non vuol dire che le cellule dei tessuti periferici non siano in grado di produrre colesterolo. Tutte le cellule dell'organismo posseggono il corredo enzimatico necessario per la sintesi del colesterolo a partire da molecole estremamente semplici come l'acetato. Tuttavia la sintesi locale di colesterolo è quasi del tutto soppressa proprio dall'apporto di colesterolo attraverso le LDL che vengono captate dalla cellula, previo legame con recettori specifici che riconoscono l'apoproteina B-100, cioè la componente proteica principale della particella (Goldstein e Brown, 1982).

Il recettore per le LDL

Il recettore per le LDL (figura 6) è una glicoproteina transmembrana com-

posta da 839 aminoacidi. Contiene due tipi di carboidrati: catene simili al mannosio, legate all'asparagina (legame aminico) e catene con legame ossigeno attaccate ai residui di scrina e di treonina. Funzionalmente e morfologicamente può essere distinto in 5 zone o "dominii". Il "primo dominio" del recettore o "dominio di legame" è formato da una sequenza di 40 aminoacidi che viene ripetuta sette volte per un totale di 292 aminoacidi con terminale aminico. Ha una struttura convoluta cui si lega la parte complementare dell'apoproteina B-100 e dell'apoproteina E. Il "secondo dominio" consiste di 400 aminoacidi, il "terzo dominio" è lungo 58 aminoacidi cui sono in gran parte legate le molecole glucidiche con legame O. Il "quarto dominio" è costituito da una sequenza di 22 aminoacidi idrofobici che attraversano la membrana plasmatica. Il "quinto dominio" è composto da 50 aminoacidi nella regione carbossiterminale ed è proiettato nel citoplasma. Questo dominio è responsabile della raccolta dei recettori in regioni specializzate, le cosidette "fossette rivestite" (perchè la superficie interna della membrana che si trova al di sotto è rivestita da una proteina, la clatrina), in cui la membrana cellulare si introflette formando dei crateri. Si calcola che il 50-60% dei

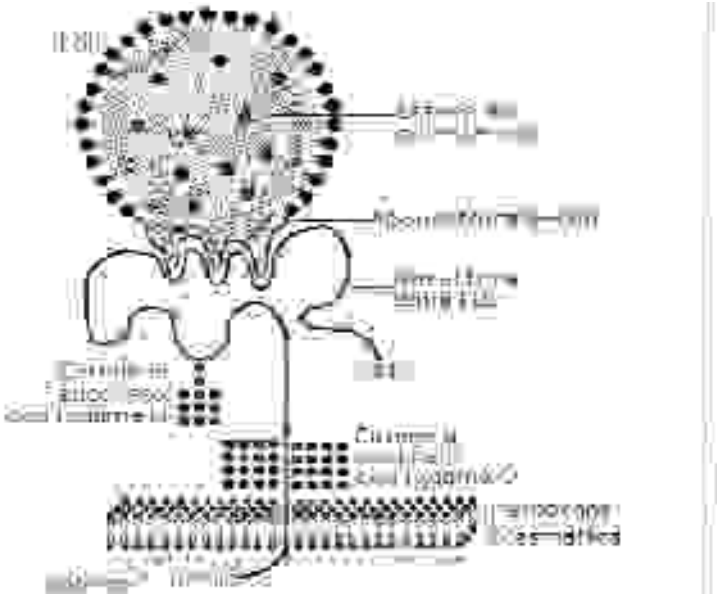


Figura 6. Schema del recettore

recettori nei fibroblasti umani (in cui il numero totale può superare i 600.000 per cellula) sia aggregato nelle fossette rivestite mentre il rimanente, funzionalmente

inefficiente, sarebbe sparso casualmente sulla superficie cellulare (Brown e Goldstein; 1986).

Funzione del recettore B,E

I recettori (figura 7) sono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico rugoso come precursori con un peso molecolare di circa 120.000 daltons, vengono poi trasportati nel giro di pochi minuti al complesso di Golgi, dove subiscono alcune modifiche anche a carico della componente carboidratica, trasformandosi in complessi di peso molecolare di circa 160.000 daltons. Quindi i recettori migrano attraverso il citoplasma e raggiungono la superficie cellulare dove si raggruppano nelle fossette rivestite. Dopo il legame con le LDL, le fossette rivestite si invaginano formando delle vescicole endocitiche che trasportano all'interno della cellula il complesso recettore-LDL che infine si fonde con lisosomi. Per l'ambiente acido lisosomiale, i recettori si dissociano dalle LDL e possono tornare alla superficie cellulare per compiere un nuovo ciclo. Ogni ciclo dura circa dieci minuti e centinaia sono

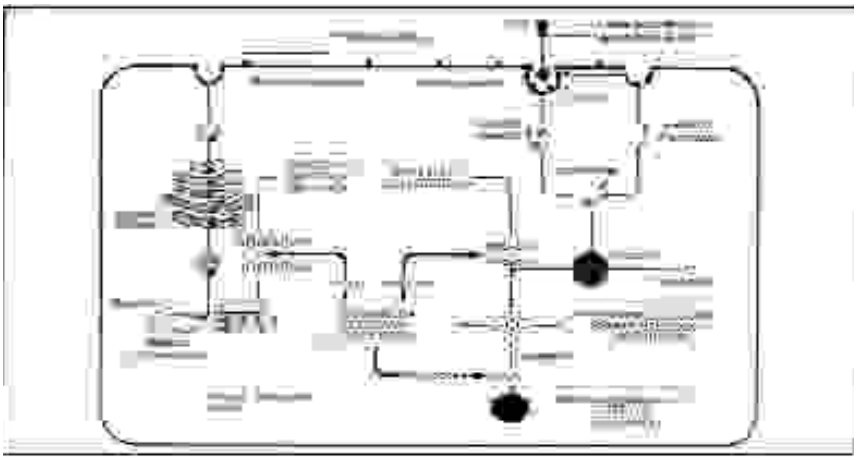


Figura 7. Trasporto e metabolismo intracellulare del colesterolo. I recettori sono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico e dopo essere stati modificati nell'apparato di Goldi raggiungono la superficie della cellula e si aggregano nelle fossette rivestite. Le vescicole endocitosiche si fondono con i lisosomi il cui ambiente acido determina la dissociazione della LDL dal recettore che viene riportato alla superficie della cellula per un nuovo ciclo di endocitosi. Le LDL vengono degradate ed il colesterolo libera<to inibisce l'HMG-CoA reduttasi e la produzione di nuovi recettori e attivas l'ACAT.(da Vergani C., 1986).

i cicli di trasporto che ogni recettore compie durante le trenta ore della sua vita media (Brown e Goldstein; 1986).

Metabolismo intracellulare del colesterolo LDL

All'interno del lisosoma la LDL viene scissa nelle sue componenti per azione degli enzimi acidi lisosomiali (proteasi e lipasi). La componente proteica viene idrolizzata ad aminoacidi e gli esteri del colesterolo a colesterolo libero. Questo svolge importanti compiti di regolazione. In primo luogo inibisce la produzione locale del colesterolo per soppressione (inibizione della trascrizione dei geni ed accelerazione della degradazione dell'enzima) dell'enzima chiave dell'intera via biosintetica degli steroli, la 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi). In secondo luogo il colesterolo promuove il proprio immagazzinamento attivando un enzima, la acil-colesterol-acil-transferasi (ACAT), che lo esterifica. Infine inibisce, per azione sull'RNA messaggero, la produzione di nuovi recettori. Questo complesso meccanismo di regolazione fa si che la cellula sia sempre in grado, modulando l'attività recettoriale o attivando la produzione locale di colesterolo, di provvedcre al proprio fabbisogno senza sovraccaricarsi (figura 7). I recettori per le LDL rappresentano per la cellula periferica il sistema più efficiente per sopperire al proprio fabbisogno in colesterolo, ma rappresentano anche il mezzo di rimozione dal plasma delle LDL circolanti (Brown e Goldstein 1986).

La via alternativa del catabolismo delle LDL

Gli studi di cinetica hanno dimostrato che nel soggetto normale circa il 45% del pool di LDL (corrispondente a 1.500 mg di colesterolo LDL) viene catabolizzata ogni giorno: il 30% (1.000mg di colesterolo LDL) attraverso la via recettoriale specifica ed il restante 15% attraverso una via indipendente (Goldstein e Brown, 1982). Questo secondo aspetto della rimozione del colesterolo è di estrema importanza nella regolazione della concentrazione plasmatica delle LDL. Infatti la via recettoriale specifica è regolata in modo tale da mantenere l'omeostasi in tracellulare del colesterolo e, cioè da proteggere la cellula da un sovraccarico di colesterolo. In altri termini, la sua efficienza catabolica dipende dalla concentrazione intracellulare di colesterolo ed è sganciata dal livello sierico delle LDL. La via alternativa invece non conosce sistemi di regolazione e pertanto la sua efficienza di rimozione aumenta in relazione all'espansione del pool totale del colesterolo. In condizioni di ipercolesterolemia, la via alternativa può estrarre e degradare oltre 3.000 mg di colesterolo LDL al giorno (Goldstein e Brown, 1982). I macrofagi, derivati dai monociti circolanti, rendono in gran parte conto di questa via alternativa (via scavenger). Parte delle LDL viene captata dai macrofagi attraverso meccanismi apparentemente aspecifici e parte attraverso strutture ad alta affinità (recettori) che non riconoscono e, pertanto, non legano le LDL normali ma sono avide di LDL chimicamente modificate (figura 8). Le modificazioni delle LDL possono avvenire durante

la loro permanenza in circolo ad opera di aldeidi (acetil-aldeide, glutaral-aldeide, malon-dialdeide) o per interazione con le cellule endoteliali e consistono in un aumento della carica elettrica negativa, in un aumento del contenuto in proteine, in una riduzione del contenuto in esteri del colesterolo ed in fosfolipidi ed in una alterazione dell'apo B-l00.

La LDL modificata viene debolmente riconosciuta dai normali recettori B,E, mentre viene avidamente captata dalle cellule del sistema monocita-macrofago. Dopo endocitosi, le proteine LDL vengono degradate nei loro costituenti aminoacidici e gli esteri del colesterolo vengono dapprima scissi e poi riesterificati per azione della acil-colesterol-acil-transferasi e depositati nel compartimento citoplasmatico. Quando i macrofagi vengono incubati per parecchi giorni con LDL acetilate, il contenuto in esteri del colesterolo

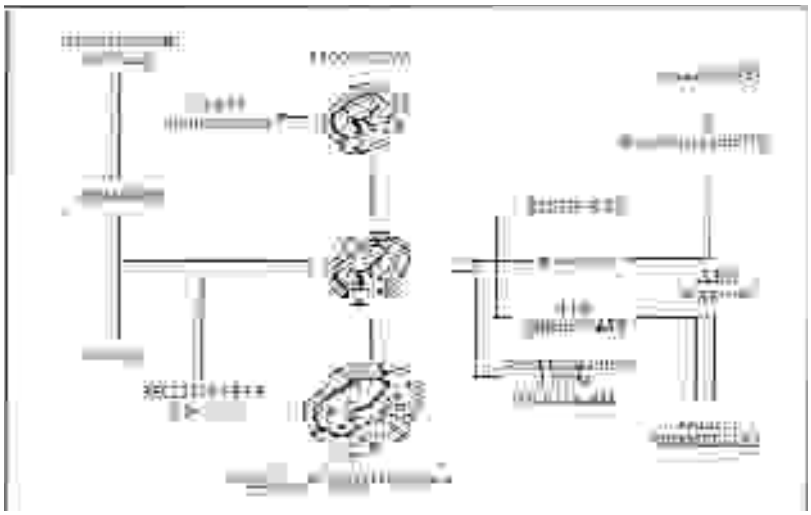


Figura 8. Schema dei vari

può arrivare a superare i 300 mcg per mg di proteina (100 volte più del normale) e la cellula assume l'aspetto schiumoso tipico di quelle presenti nelle fasi iniziali del processo ateromasico. Se la concentrazione plasmatica di colesterolo LDL supera la capacità di rimozione del sistema recettoriale specifico (25 mg / dl), la via alternativa viene attivata e questo rappresenta indubbiamente un efficiente mezzo per contenere il livello di colesterolo LDL ma è anche responsabile della deposizione di esteri del colesterolo nei tessuti e dell'inizio del processo ateromasico (Goldstein e Brown, 1982).

La lipoproteina (a) (Lp(a))

La Lp(a) è una lipoproteina con una mobilita eletroforetica di tipo preβ ma

di densità compresa tra quella delle LDL. e quella delle HDL (da qui il nome di sinking prebeta o prebeta che affonda). E' stata considerata una lipoproteina anomala, tuttavia la sua presenza costante nel siero rende non più proponibile una tale definizione. Contiene un'apoproteina specifica, apo Lp(a), che rappresenta circa il 20% del suo contenuto proteico, il rimanente essendo costituito da albumina (15%) e da apo B (65%). La Lp(a) ha una via metabolica apparentemente individuale e poco conosciuta. Non deriva da altre lipoproteine plasmatiche e non viene convertita in alcuna lipoproteina di classe diversa. II suo livello sierico è in genere piuttosto basso, pur presentando una discretamente ampia variabilità interindividuale e risulta principalmente dipendere dall'entità della sintesi. La sua concentrazione sembra comunque essere geneticamente predeterminata (Kempler cal., 1980). Il suo ruolo nel trasporto dei grassi non è ancora stato chiarito, mentre sembra probabile un suo effetto pro-aterogeno (Berg e al., 1979).

Le lipoproteine ad alta densità (HDL)

Le HDL hanno un diametro compreso tra 70 e 100 A ed un peso molecolare di 200-400.000 daltons. Abitualmente la concentrazione sierica delle MDL viene stimata dal contenuto in colesterolo che rappresenta mediamente solo il 5% della massa totale della lipoproteina. Il colesterolo H DL è normalmen te piuttosto basso (in genere inferiore ai 70 mg/dl di siero) ma ciò non deve indurre nell'errore di ritenere che le MDL rappresentino una quota minore delle lipoproteine sieriche. Al contrario, la massa delle HDL rende conto di circa la metà della massa lipoproteica totale circolante e, data la maggiore distribuzione negli spazi extravascolari, la quantità totale delle particelle MDL distribuita nei vari distretti corporei è di circa 10-20 volte superiore a quella di tutte le altre particelle lipoproteiche (Eisenberg, 1984). Le HDL circolanti consistono in varie popolazioni di particelle sferiche che differiscono in densità, in dimensioni ed in composizione lipidica e proteica. La parte centrale (core) delle particelle è prevalentemente costituita da esteri del colesterolo e da quantità variabili di trigliceridi, circondati da un mantello dello spessore di circa 20 A° formato da fosfolipidi, colesterolo libero e apoproteine (A-I, A-li, Ce F). Tipica è la sproporzione tra core e superficie. Più dell'80% della massa delle MDL è rappresentata da materiale di superficie e ciò fa ritenere che le MDL rappresentino un veicolo dei grassi piuttosto inefficiente (Eisenberg, 1984).

Origine delle HDL

E' opinione comune che le MDL originino da precursori lipoproteici con caratteristiche piuttosto diverse da quelle delle particelle circolanti. La particella "nativa" sembra essere rappresentata da una lipoproteina discoidale composta da un doppio strato di fosfolipidi ed apoproteine con una modesta quantità di colesterolo non esterificato (Marsh, 1974). Il sito di origine delle

particelle native è controverso anche se il fatto che le cellule della parete intestinale e del fegato siano la sorgente di maggiore importanza delle apoproteine A suggerisce, pur non dandone la prova definitiva, una loro derivazione epatica e/o intestinale. Contro questa ipotesi stanno comunque alcune osservazioni che, nel loro complesso, suggeriscono fortemente che le HDL native originino direttamente dal catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (Schaefer e al., 1978; Eisenberg, 1984). D'altra parte è osservazione comune che i soggetti con elevata lipolisi intravascolare (donne, atleti, diabetici insulino-dipendenti etc.) tendono ad avere un livello di HDL piuttosto alto e per converso i pazienti con deficit familiare di lipasi lipoproteica hanno una concentrazione di colesterolo HDL e di apoproteina A-I decisamente subnormale (Nikkila, 1978; Assmann,1982). Rimane comunque la possibilità che precursori delle HDL Si formino per associazione spontanea di apoproteine e fosfolipidi liberi nel plasma (Eisenberg, 1984). Le apoproteine A-I potrebbero essere il risultato di due processi distinti (figura 9):

1) secrezione diretta di apopnoteine libere da parte delle cellule epatiche ed intestinali,

2) liberazione di apoproteine, per opera della lipasi lipoproteica, durante il catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi.

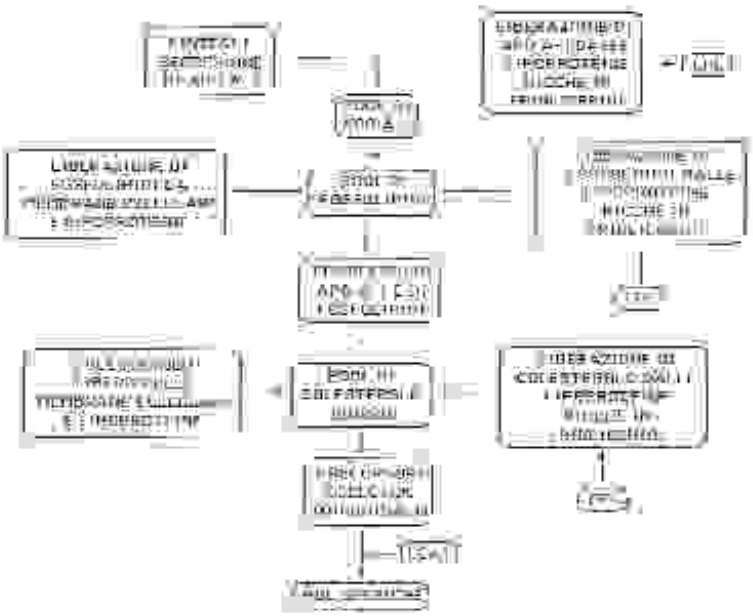


Figura 9. Origine delle lipoproteine ad alta densità Le apoproteine A-I derivate dalla secrezione diretta nel plasma da parte degli organi produttori o dal catabolismo dei chilomicroni si uniscono ai fosfolipidi che originano dalle membrane cellulari o dalle lipoproteine ricche in trigliceridi. complessi formati da apoproteine e fosfolipidi si arricchiscono poi in colesterolo anch'esso derivato dalle membrane cellulari e dalle lipoproteine circolanti. (da Eisenberg S., 1984 modificato).

I fosfolipidi a loro volta potrebbero derivare sia dalle membrane cellulari sia dalle lipoproteine ricche in trigliceridi con lo stesso procedimento dell'apoproteina A-I. Quest'ultimo meccanismo sembra tuttavia essere prevalente e rende conto non solo della formazione delle HDL native ma anche della loro successiva evoluzione. Le HDL potrebbero essere dunque il prodotto finale del metabolismo della regione superficiale delle lipoproteine ricche in trigliceridi come le LDL lo sono della regione centrale.

Metabolismo delle HDL

Una volta formata la HDL è al centro di una intensa attività metabolica e nessuno dei suoi costituenti rimane associato alla particella per tutta la sua vita intraplasmatica. Ne sono un esempio i fosfolipidi che vengono continuamente scambiati con altri fosfolipidi nelle VLDL e nelle LDL o nelle membrane plasmatiche (Eisenberg, 1987) o che vengono consumati per azione della lecitin-colesterol-acil-transferasi (LCAT). La LCAT, prodotta dal fegato, svolge la sua azione nel compartimento plasmatico, favorendo il trasferimento di acidi grassi dalla lecitina al colesterolo libero. Il suo substrato pnincipale è rappresentato dal colesterolo libero delle MDL discoidali e la sua attività è favorita dalla presenza nell'aggregato lamellare dell'apoproteina A-I che è un cofattore essenziale dell'enzima. Per effetto dell'attività enzimatica il colesterlo libero delle HDL discoidali viene estenificato. In questa forma diventa fortemente idrofobico e migra all'interno della particella contribuendo alla trasformazione di questa da discoidale a sferica (Glomset e Norum, 1973). II ruolo fondamentale della LCAT nella maturazione delle HDL è ben documentato dai casi di deficit congenito (Utermann e al., 1974) o acquisito (Ragland cal., 1978) dell'enzima che comporta la persistenza in circolo di MDL lamellari. E' stato calcolato che 5-10 mmol di colesteroIo esterificato vengano prodotte ogni giorno nell'uomo per opera della LCAT e che una quantità equimolare di fosfatidilcolina, corrispondente a 4-8 g, venga utilizzata (Glomset e Norum, 1973). Il flusso di fosfolipidi nelle HDL deve pertanto essere continuo, essendo la loro vita media nelle HDL di circa 1 giorno, a confronto con quella delle apo pnoteine che è di circa 5 giorni (Eisenberg, 1984). Una simile situazione esiste per le molecole di colesterolo libero che entrano nel sistema delle HDL direttamente con le HDL native o per trasferimento da altre lipoproteine o dalle membrane plasmatiche. La sua emivita nelle HDL è di appena poche ore essendo rapidamente esterificato per opera della LCAT e trasferito ad altre lipoproteine o a cellule, in particolare epatociti dai quali viene utilizzato per la sintesi degli acidi biliari (Schwartz cal., 1978). Non dissimile è la situazione delle apo proteine HDL. Alcune apoproteine fanno parte dei complessi nascenti (apo A) ed altre, come le C e le E, vengono acquisite dalle MDL per trasferimento dalle lipoproteine ricche in trigliceridi durante il loro catabolismo. Una volta nelle HDL, le apo proteine vengono rapidamente trasferite ad altre lipoproteine, incluse le HDL, anche se la

loro persistenza nelle HDL è maggiore di quella del colesterolo libero e dei fosfolipidi.

La reazione di trasferimento lipidico

Il comportamento metabolico della regione centrale lipidica (core) delle HDL dipende da tre processi:

1) esterificazione del coleslerolo per azione della LCAT
2) reazione di trasferimento dei lipidi
3) attività della lipasi lipoproteica ed epatica

Nichols e Smith hanno per primi dimostralo nel 1965 che nel plasma umano incubato trigliceridi vengono trasferiti dalle VLDL alle LDL ed alle HDL e che gli esteri del coleslerolo seguono la via inversa. Questo processo di trasferimento è mediato da un sistema proteico specifico, al momento non del tutto note, che è responsabile, in gran parte, del rimaneggiamento e della variazione della composizione delle lipoproteine plasmatiche. Almeno due distinti processi possono essere differenziati: lo scambio di una molecola lipidica di una lipoproteina con la stessa molecola di un'altra lipoproleina ed il trasferimento unidirezionale di molecole da una lipoproteina ad un'altra (figura 10). Con la prima reazione il contenuto lipidico della lipoproteina

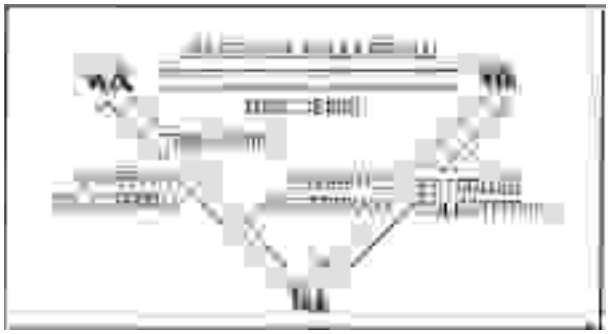


Figura 10.Scambio di

rimane invariato, la seconda reazione determina invece una sostanziale modificazione della composizione lipoproteica. In particolare, per effetto di questa seconda reazione le HDL perdono esteri del colesterolo, che vengono trasferiti alle VLDL ed alle LDL (oltre l'80% del colesterolo esterificato delle HDL finisce nelle lipoproteine di più bassa densità) e acquisiscono trigliceridi dalle VLDL (Eisenberg, 1984). E' evidente che quanto maggiore è la massa delle VLDL tanto maggiore è la sostituzione del colesterolo con i trigliceridi nelle HDL e nelle LDL. Ciò rende conto delle anomalie di composizione del-

le lipoproteine diverse dalle VLDL e, almeno in parte, dei bassi livelli di colesterolo HDL in condizioni di ipertrigliceridemia (tabella 4). La maggior parte o forse tutti i trigliceridi HDL derivano dunque dalle lipoproteine ricche in trigliceridi per effetto della reazione di trasferimento. I trigliceridi vengono successivamente idrolizzati dalle lipasi plasmatiche (lipasi lipoproteica e lipasi epatica) con conseguente perdita netta di volume delle HDL.

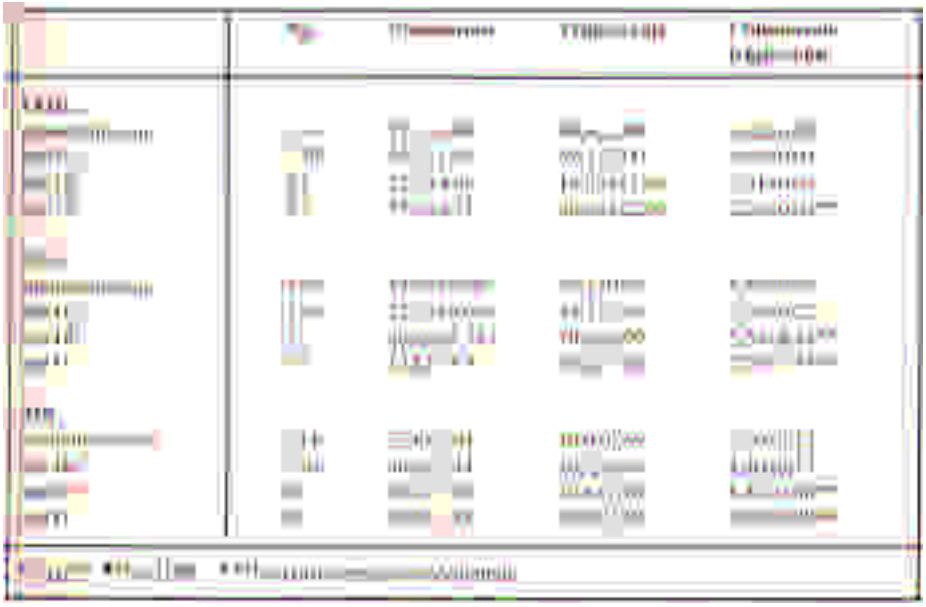


Tabella 4. Valori medi del colesterolo,

Le sottopopolazioni HDL

Comunemente si sogliono distinguere due classi principali di HDL, le HDL-3 e le HDL-2. Queste ultime hanno un diametro del core di circa 60 Å (in confronto a quello delle HDL-3 che è di circa 40 Å) e contengono un numero 3-4 volte maggiore di molecole di esteri del colesterolo e di trigliceridi. La differenza nel contenuto in proteine è di solo il 50% (tabella 5). Le HDL-2 sono il risultato dell'arricchimento delle HDL-3 con componenti di superficie delle lipoproteine ricche in trigliceridi liberati dalla lipasi lipoproteica (Patsch e al., 1978). Per la conversione delle HDL-3 in HDL-2 (figura 11) è necessaria anche l'opera della LCAT che arricchisce le particelle in esteri del

colesterolo (Schimtz e al., 1982). Oltre alla lipolisi delle VLDL e dei chilomicroni, è probabile che anche le membrane cellulari rappresentino una sorgente di lipidi di cui le HDL-3 si arricchiscono. La grande capacitià delle HDL-3 di accettare colesterolo è infatti ben stabilita e può essere considerata

	HDL_3	HDL_2
Peso molecolare	200.000	400.000
Apoproteina A-I*	3	4
Apoproteina A-II*	1	1
Apoproteina C*	tracce	1
Fosfolipidi*	93	189
Colesterolo esterificato*	44	109
Colesterolo libero*	11	52
Trigliceridi*	9	18

*moli/mole di lipoproteina

Tabella 5. Composizione delle sottofrazioni principali delle HDL.

l'aspetto fondamentale del trasporto inverso del colesterolo (Oram e al., 1981). Le HDL-2 vengono successivamente riconvertite in HDL-3. Per l'azione combinata della reazione di trasferimento dei lipidi e della idrolisi dei tri-

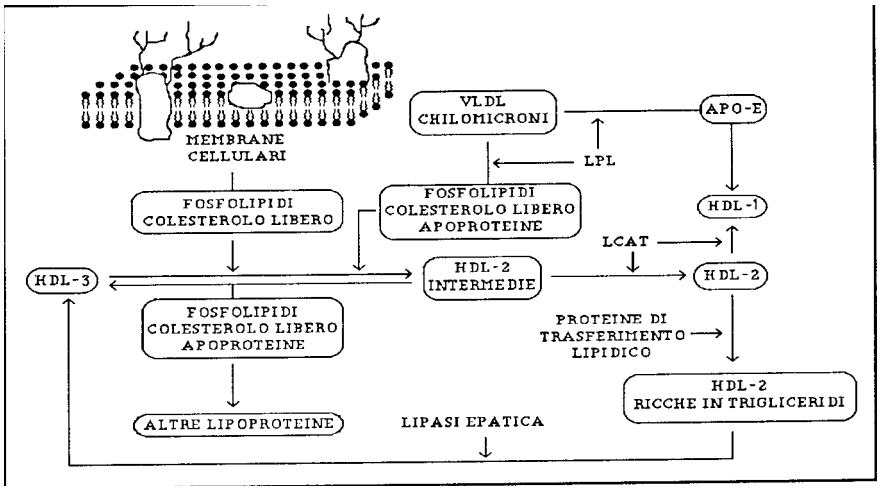


Figura 11. L'interconversone delle sottoclassi HDL.

gliceridi, mediata in gran parte dalla lipasi epatica, le HDL-2 perdono infatti il 70-80% delle molecole lipidiche. Ciò fa si che le loro dimensioni progressivamente diminuiscano e la loro composizione venga ad essere del tutto sovrapponibile a quella delle HDL-3 originarie (Deckelbaum e al., 1986).

Le HDL-1

Altre popolazioni di HDL sono state descritte da vari Autori. Tra queste le HDL-1 consistenti in particelle più grosse e leggere delle HDL-2 e ricche in apo E. Hanno un diametro di 130-140Å ed una densità idrata compresa tra 1.030 e 1.100, stanno dunque a cavallo tra le LDL e le HDL e ciò rende la loro individuazione pinttosto difficile, almeno con i consueti sistemi di frazionamento delle lipoproteine (Oschry e al., 1982). Precipitano infatti con le VLDL e le LDL nelle soluzioni polianioniche e non sono isolabili con ultracentrifugazione preparativa ma solo con ultracentrifugazione zonale e

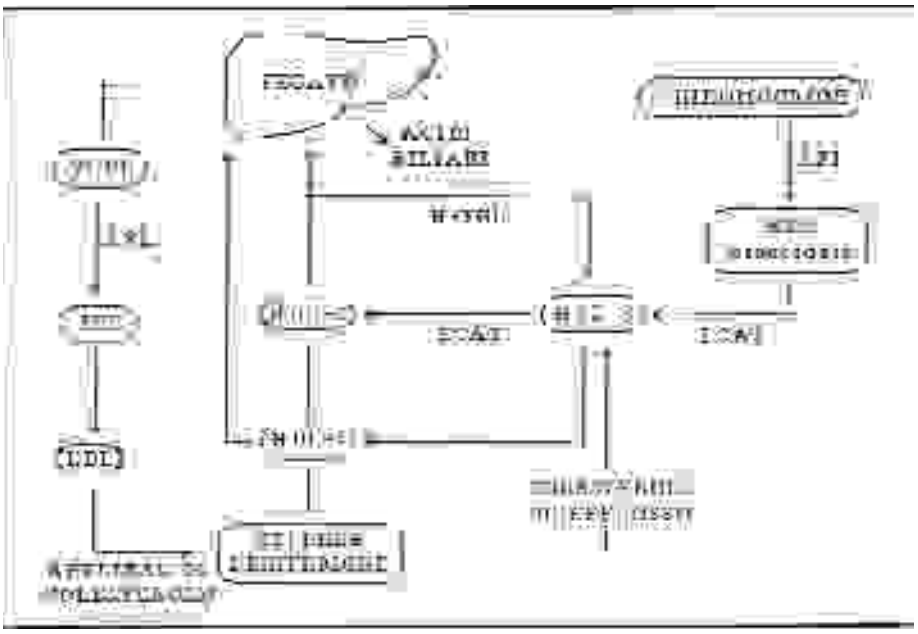


Figura 12. Aspetti del metabolismo delle sottofrazioniHDL.

con metodi cromatografici su colonne di eparina-sefarosio. Le HDL-1 o HDL ricche in apo E sembrano originare nel plasma dalle HDL-2 e forse anche dalle HDL-3 (figura 12). L'apoproteina E deriva probabilmente dalla lipolisi delle proteine ricche in trigliceridi (Rubinstein e al., 1982). L'aumento delle dimensioni delle particelle, ottenuto con la conversione delle HDL-2 in HDL-1, determina una capacità di trasporto del colesterolo molto maggiore di quella prodotta dalla conversione delle HDL-3 in HDL-2. Probabilmente a questo fatto si deve I'aumento della concentrazione di HDL-1 (HDLc) nell'animale alimentato con dieta ricca in colesterolo (Mahley, 1982). In queste condizioni, infatti, l'accumulo di esteri del colesterolo nelle HDL, per effetto della LCAT e della reazione di trasferimento dei lipidi, comporta un aumento delle dimensioni delle HDL-2 che raggiungono il volume, la densità e la composizione tipica delle HDL-1. Durante questa conversione metabolica, alcune molecole di apoproteina A-I si dissociano dalla particella (probabilmente per l'instabilità del legame dell'apoproteina A-I con particelle di grosse dimensioni) e vengono sostituite da molecole di apoproteina E (Eisenberg, 1984). Grazie al suo contributo in apoproteina E, l'HDL-1 è riconosciuta dai recettori epatici specifici. Una mole di HDL-1 si lega a quattro siti di legame del recettore B,E, competendo con le LDL e prevenendone il catabolismo. E' possibile che il legame dell'HDL-1 con il recettore epatico rappresenti il mezzo fisiologico di cessione di colesterolo al fegato che lo può riutilizzare, eliminare come colesterolo biliare o trasformare in acidi biliari (Carew e al., 1976).

Il trasporto inverso del colesterolo

Una consistente serie di dati di ordine epidemiologico, clinico e sperimentale attribuisce alle HDL un ruolo protettivo nei confronti della malattia aterosclerotica (Castelli e al., 1977; Miller e al., 1977). Questo può essere giustificato dal supposto ruolo biologico delle HDL e cioè dal trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato che è l'organo principale di utilizzazione del colesterolo. L'aggiunta di HDL e, in particolare di HDL3, a cellule incubate promuove l'efflusso di colesterolo, aumenta la sintesi di steroli, riduce l'esterificazione del colesterolo e aumenta la produzione di recettori per le LDL (Oram e al., 1981). Tuttavia il meccanismo attraverso il quale le HDL captano colesterolo dalle cellule periferiche e dai depositi extracellulari non è stato del tutto chiarito. Oram e al. (1983) hanno dimostrato in molti tessuti la presenza di siti di legame, diversi dai recettori B,E ed E, specifici per le HDL che potrebbero fornire un'adeguata spiegazione al ruolo centrale delle HDL nell'efflusso del colesterolo. Sulla base di una serie di osservazioni è stato suggerito che l'efflusso di colesterolo è facilitato non solo dalla presenza di particelle con tenenti apoproteina A-I ma anche dalla semplice albumina. L'efflusso con albumina sarebbe comunque reversibile mentre quello media-

to dalle HDL, essendo accoppiato all'esterificazione del colesterolo ed alla cessione di questo alle VLDL ed alle LDL, risulterebbe in un netto movimento di colesterolo dalle cellule periferiche ad altri compartimenti (Fielding e Fielding, 1982). Si completa in tal mode tun ciclo mediante il quale le cellule ricevono colesterolo dalle LDL e lo restituiscono ad esse tramite le HDL.

La cessione del colesterolo HDL al fegato

Il fegato è l'unico organo in grado di eliminare colesterolo o direttamente come componente della bile o dopo trasformazione di esso in acidi biliari. E' evidente pertanto come l'organo debba svolgere un ruolo centrale nel catabolismo finale del colesterelo veicolato dalle HDL. Una parte di questo giunge al fegato per mezzo delle LDL alle quali è stato ceduto per la reazione di trasferimento dei lipidi. Non c'è dubbio, tuttavia, che altri meccanismi debbano essere in gioco nella cessione del colesterolo HDL al fegato. Ciò può avvenire attraverso almeno altri tre differenti vie (Eisenberg, 1984):

a) captaziene dell'intera molecola HDL attraverso siti recettoriali specifici con successiva interiorizzazione e degradazione dell'HDL nei lisosomi.

b) fusione reversibile delle HDL con la membrana plasmatica e selettiva captaziene degli esteri del colesterolo senza degradazione della componente proteica della particella.

c) rimozione delle HDL-1 per legame ad alta affinità con i recettori epatici B,E.

Al momento non è ancora chiaro quale sia il reale ruolo nell'uomo dei quattro meccanismi preposti anche se è ipotizzabile che tutti concorrano, in mi sura maggiore o minore, alla rimoziene dal plasma del colesterolo HDL.

Le iperlipoproteinemie primitive

Le iperlipoproteinemie primitive si definiscono come un aumento della concentrazione plasmatica di una o più classi lipoproteiche. All'incremento quantitativo fa riscontro, nella maggior parte dei casi, un'anomalia qualitativa che si concreta in una variazione delle caratteristiche costitutive non limitata alla frazione lipoproteica interessata. Del resto, ben raramente il difetto metabolico è confinato ad una sola classe di lipopreteine. Il metabolismo lipoproteico è, come si è visto, così strettamente interrelate che l'alteraziene metabolica che colpisce primitivamente una classe lipoproteica, si riflette a cascata su lipoproteine di classe diversa risultando spesso in un'anormalità dell'intero quadro lipopreteico. Il primo tentativo di classificazione organica delle iperlipopreteinemie si deve a Fredrickson e Collaboratori (Beaumont cal., 1970) che con l'ausilio di relativamente semplici tecniche di laboratorio hanno inquadrato le iperlipeproteinemie primitive in 6 tipi fondamentali (tabella 6). Dei sei fenotipi, uno (tipo IIa) è caratterizzato principalmente dall'-aumento del livello sierico del colesterolo, due da un aumento contemporaneo del colesterolo e dei trigliceridi (tipo IIb e III) e tre da un aumento della

Tipo	Aspetto del siero	Colesterolo	Trigliceridi	Rapporto colesterolo trigliceridi	Criteri di diagnosi
I	cremoso con infranatante limpido	normale o aumentato	aumentati	<0,2	presenza di chilomicromi con VLDL normali o poco aumentate
IIa	limpido	aumentato	normali	>1,5	aumento delle LDL con VLDL normali
IIb	limpido o poco torbido	aumentato	aumentati	variabile	aumento delle LDL e VLDL
III	torbido	aumentato	aumentati	0,3-2,0	presenza di ß VLDL
IV	limpido o uniformem. torbido	normale o aumentato	aumentati	variabile	aumento delle VLDL
V	cremoso con infranatante torbido	aumentato	aumentati	0,15-0,6	aumento delle VLDL con presenza di chilomicroni

Tabella 6. Classificazione delle iperlipoproteinemie secondo l'Organizzazione Mondiale dellA Sanità.

concentrazione sierica dei trigliceridi. La classificazione fenotipica, tuttavia, non identifica correttamente I'anomalia genetica di cui è espressione. Lo stesso fenotipo si può infatti ritrovare in malattie genetiche diverse e, per converse, la stessa malattia genetica può manifestarsi con fenotipi diversi (tabella 7). Ciò rende talora problematica l'individuazione del difette metabolico primario soltanto sulla base dell'alterazione dell'assetto lipidemico.

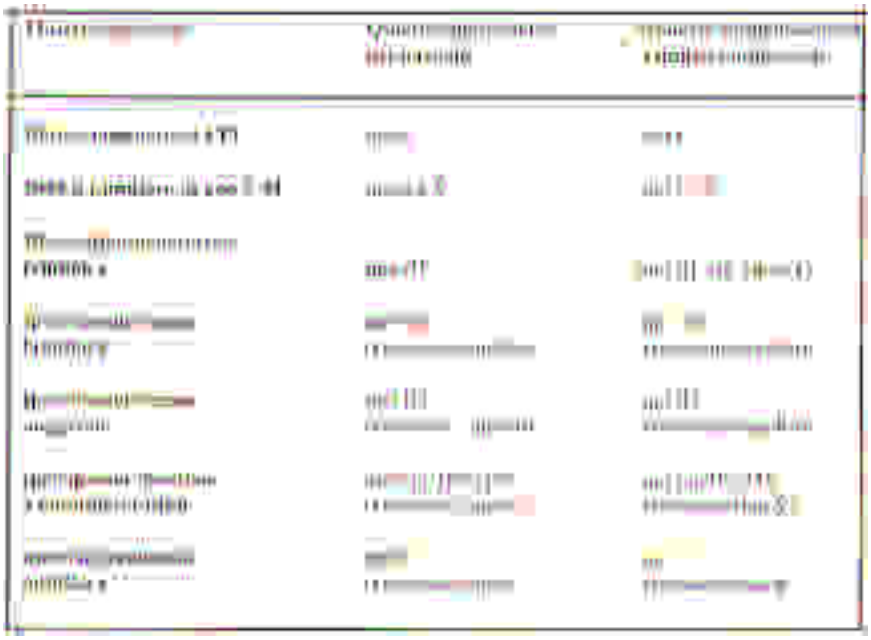


Tabella 7. Aspetti fenotipici delle iperlipoproteinemie genetiche.

Le ipercolesterolemie primitive

Di ipercolesterolemie primitive su base eredo-genetica se ne conoscono almeno tre forme principali (tabella 8), distinguibili più dalle modalità di trasmissione, dalla penetraziene e dall'età di comparsa dell'anomalia che dalle alterazioni metaboliche e dalle loro conseguenze cliniche che sono strettamente associate alla gravità dell'ipercelesterolemia e indipendenti dalla sua patogenesi. Si ritiene che il 5% dei portatori di ipercolesterolemia primitiva sia affetto da ipercolesterolemia familiare, il 15% da iperlipemia familiare di tipo multiplo (e iperlipemia combinata) ed il restante 80% da ipercolesterolemia poligenica. Mentre l'ipercolesterolemia familiare e l'ipercelesterolemia poligenica comportano quasi sempre un aumento isolato del colesterelo (fe-

Tabella 8. Caratteristiche principali delle ipercolesterolemie familiari

notipo IIa) l'iperlipemia familiare a fenotipi multipli si associa ad un'alterazione lipidemica più complessa. L'indagine familiare rileva in un terzo dei soggetti un aumento isolato del colesterolo (fenetipo IIa), in un terzo un aumento isolato dei trigliceridi (fenetipo IV) ed in un terzo un aumento contemporaneo dei trigliceridi e del colesterolo (fenotipo IIb). La molteplicità dell'anmalia lipidemica si osserva anche nello stesso soggetto che in varie circostanze può presentarsi con un fenotipo IIa, IIb o IV, probabilmente per l'intervento di fattori contingenti che intenferiscono in vario modo con il metabolismo lipoproteico.

Manifestazioni cliniche

La clinica delle ipercolesterolemie primarie è alquanto povera se si eccettua la presenza di grave e precoce aterosclerosi coronarica ed extracoronarica. Tipici dell'ipercolesterolemia familiare, ma rari nelle altre forme di iper-

colesterolemia primaria, sono i depositi di colesterolo (xantomi) in vari tessuti a comparsa tanto più precoce quanto più grave è l'ipercolesterolemia. Gli xantomi tendinei sono localizzati per lo più in corrispondenza del dorso della mano e del tendine di Achille. Gli xantomi piani non palpebrali si trovano in genere a livello delle supenfici flessorie delle mani e delle grandi articolazioni (gomito e ginocchio). Gli xantomi tuberosi prediligono la superficie estensoria dei gomiti, delle ginocchia e, più raramente, delle mani ma possono interessare anche il dorso e le regioni glutee. Sono dovuti alla deposizione nei macrofagi tessutali di massicce quantità di esteni del colesterolo derivati dalle LDL circolanti. Molto frequen ti anche se non patognomici dell'ipercolesterolemia primitiva sono altri tipi di deposizione colesterolica come gli xantelasmi e l'arco corneale che possono essere comunque presenti anche in soggetti normolipemici. Nei pazienti con ipencolesterolemia familiare, sia omezigote sia eterozigete, sono) stati descritti inoltre ricorrenti attacchi di poliartrite e di tenosinovite non responsivi al trattamento con farmaci anti-infiammatori (Goldstein e Brown, 1983).

Eziopatogenesi dell'ipercolesterolemia familiare

I meccanismi alla base delle varie forme di ipercolesterolemia non sono stati del tutto chiariti. Solo per l'ipencolesterolemia familiare il difetto genetico primario è stato individuato in un'anomalia strutturale dell'apoproteina B che impedisce la normale interazione con il recettore per le LDL (Catapano, 1988) e, molte più frequentemente, in una mutaziene a carico del gene che codifica per il recettore B,E. Questo è situato sul cromosoma 19, si estende per 45.000 basi ed è diviso in 18 esoni e 17 introni. A tutt'oggi, sulla base degli studi condotti su colture di fibroblasti di pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare sono state individuate almeno dodici diverse mutazioni raccolte in 4 classi (tabella 9) dovute ad inserzioni, sostituzioni di basi o delezioni del

Tabella 9. Mutazioni genetiche dell'ipercolestterolemia familiare.

gene del recettore delle LDL. E' probabile, dato l'elevato numero di possibili mutazioni, che alcuni pazienti, clinicamente omozigoti, siano in realtà eterozigoti per due mutazioni diverse che comportano come effetto finale un blocco completo dell'attività recettoriale. Nella prima classe di mutazioni, la più importante per frequenza, rappresentando circa il 50% delle mutazioni osservate, i geni non producono proteine recettoriali. Le mutazioni di seconda classe sone carattenizzate da una regolare sintesi delle proteine necet-

toriali che tuttavia non raggiungono il complesso di Golgi. Ne risulta un recettore incompleto con un peso molecolare inferiore di circa 40.000 daltons rispetto al normale e ciò impedisce la sua migrazione sulla superficie cellulare. I necettori rimangono infatti nel reticolo endoplasmatico dove vengono lentamente degradati. La terza classe di mutazioni produce recettori che subiscono normalmente le prime fasi metaboliche ma non sono in grado di legare le LDL. Nella quarta classe i necettori raggiungono normalmente la superficie cellulare, sono in grado di legare le LDL, ma non si aggregano nelle fossette rivestite, risultando funzionalmente deficitari (Brown e Goldstein, 1986).

Conseguenze metaboliche del difetto recettoriale

Se i recettori rappresentano il mezzo più efficiente di rimozione dal plasma delle LDL, *è* evidente che un difetto recetteriale comporta un accumulo di LDL con conseguente aumento della concentrazione sierica di colesterolo. I pazienti eterozigoti per l'ipercolesterolemia familiare, le cui cellule espongono in media 4.500 recettori (circa il 50% del normale), sono in grado di catabolizzare dal 25 al 30% del loro pool di LDL ogni giorno (in confronto al 45% del normale), mentre gli omozigoti ne degradano circa il 15%. ciò sta ad indicare che anche in assenza completa o quasi di recettori, come si verifica nell'omozigote, una certa parte di LDL viene rimossa dal plasma, evidentemente attraverso meccanismi che non necessitano della presenza dei recettori specifici. La via alternativa (figura 8) rende conto della rimozione dal plasma del 15% delle LDL, indipendentemente dall'efficienza del sistema recettoriale. Tuttavia, se la sua capacità di rimozione delle LDL è percentualmente fissa, la quantità assoluta di LDL rimessa attraverso questa via è naturalmente in funzione del poole della concentrazione sierica delle LDL. Quanto più questa è elevata, per un blocco dell'attività recettoriale o per un aumento della produzione delle LDL, tanto maggiore è la quantità di LDL che viene rimessa attraverso la via dei macrofagi (figura 13). L'aumento dell'efficienza estrattiva della via dei macrofagi, se da un lato è utile perchè si oppone ad un progressivo incremento della concentrazione sierica delle LDL, dall'altro è dannosa perchè favorisce l'accumulo di colesterolo prima nelle cellule (che diventano cellule schiumose) e poi, con la morte di queste, negli spazi intercellulari. Negli eterozigoti la concentrazione del colesterolo LDL è circa 2,5 volte maggiore di quella del normale ed anche se solo il 10-15% del pool di LDL viene rimosso attraverso la via recettoriale, in confronto al 30% del normale, così che una quantità quasi normale di LDL viene degradata ogni giorno attraverso i recettori (800 mg neIl'eterezigote e 1000 mg nel normale). In più poichè la quantità di LDL degradate per via aspecifica è percentualmente fissa, l'espansione del pool di LDL comporta un aumento assoluto della degradazione delle LDL nei macrofagi (2,5 volte il normale, pari a 1.200 mg di colesterelo LDL al giorno). Nell'omozigote questa situazione è portata all'estremo e l'enorme spansione del pool di LDL rende conto della grande quantità di LDL degradate per via specifica ogni giorno (3.000 mg di colesterolo LDL). La quantità totale di LDL degradate ogni giorno cresce dunque con l'aumentare della colesterolemia (figura 13), suggerendo che, a fronte del blocco recettoriale, deve esistere nell'ipercole-

sterolemia familiare una sovraproduzione di LDL (Goldstein e Brown, 1982)

La produzione di LDL nell'ipercolesterolemia familiare

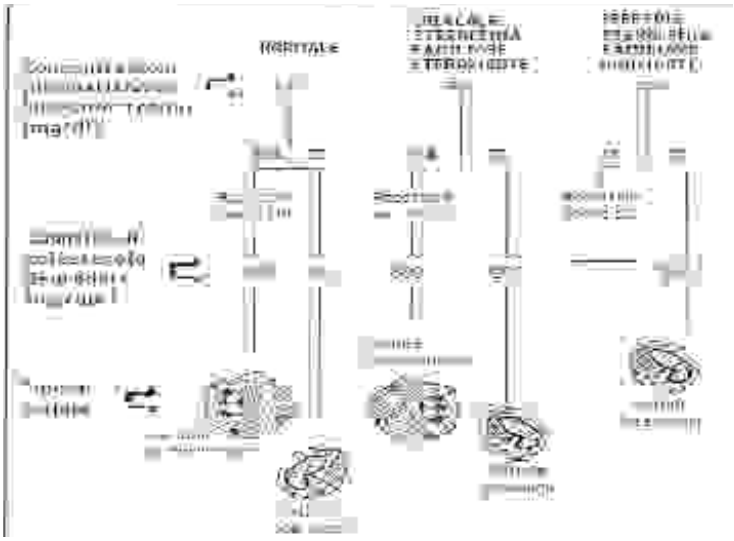


Figura 13. Modello del catabolismo delle LDL per la via recettoriale

Jl motivo della sovraproduzione di LDL è duplice. In primo luogo la ridotta o assente captazione da parte delle cellule, particolarmente epatociti, del colesterolo veicolato dalle LDL comporta una mancata soppressione della sintesi endogena di colesterolo. In seconde luogo il difetto recettoriale determina una maggiore trasformazione di VLDL in LDL. Come si è visto, infatti, parte del prodotto intermedio del catabolismo delle VLDL (IDL) viene nimosso e degradato attnaverso il recettore epatico B,E. La canenza di recettori fa si che gran pante delle IDL sfugga al catabolismo epatico e venga convertita in LDL aumentandone il pool intravascolare. Il difetto recettoriale dunque è responsabile sia di una ridotta degnadazione sia di un'aumentata produzione di LDL (figura 14).

La patogenesi delle altre forme di ipercolesterolemia primaria

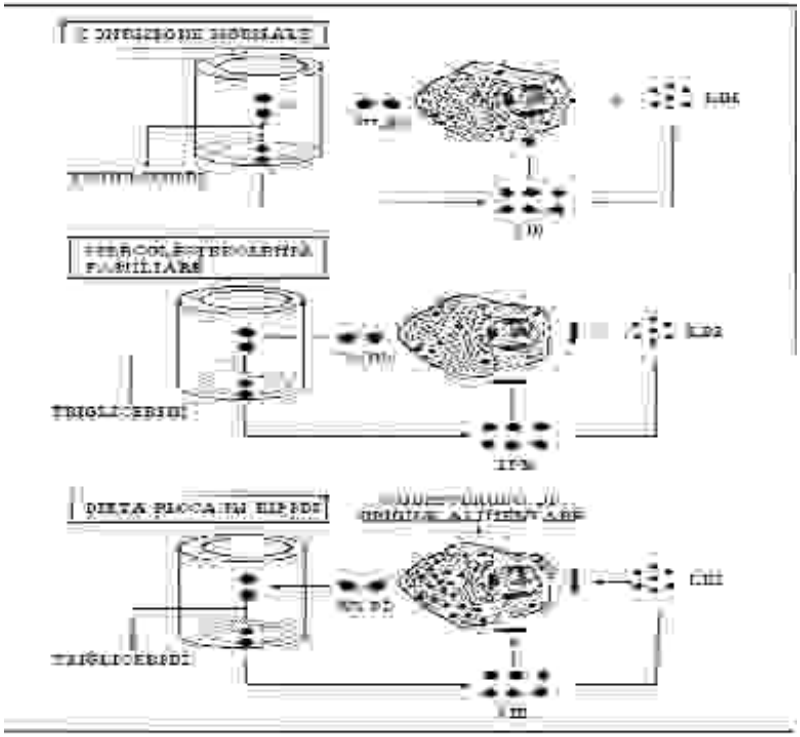


Figura 14. Produzione e catabolismo delle LDL in condizioni normali,

Se la patogenesi dell'ipercolestenolemia familiare è abbastanza nota, altrettanto non può dirsi di quella delle altre forme di ipercolesterolemia primaria. L'ipercolesterolemia dell'iperlipidemia familiare a fenotipi mul tipli è probabilmente attribuibile ad una accelerata produzione epatica di VLDL e forse di LDL. L'estrema eterogeneità del quadro lipoproteinemico, tipico di questa anomalia, è il risultato della somma degli effetti del difetto genetico di base e dell'azione di altri fattori, congeniti o acquisiti, che al terare l'efficienza dell'interconversione delle VLDL in LDL ed il catabolismo di queste ultime (Brown e Goldstein, 1987). Anche nell'ipercolesterolemia poligenica va riconeosciuta una patogenesi complessa che coinvolge aspetti diversi del metabolismo del colesterolo per un polimonfismo genetico delle proteine che governano la velocità di assorbimento intestinale del colesterolo, la sintesi degli acidi biliari, la sintesi del colesterolo e delle LDL e la loro rimozio-

ne. Spesso l'ipercolesterolemia viene espressa per l'azione combinata dell'anomalia genetica edi fattori acquisiti come età, gravidanza, menopausa, uso di farmaci (glucocorticoidi, estro-progestinici, antitiroidei), lievi disfunzioni ormonali (ipotiroidismo subclinico) ed ormoni dietetici (Brown e Goldstein, 1987. A questi ultimi va probabilmente ascritta la maggiore responsabilità. Del resto, i portatori di ipercolesterolemia poligenica sono, fra tutti gli ipercolesterolemici, i più sensibili alle modificazioni dietetiche. Il meccanismo attraverso il quale un'alimentazione ricca in grassi satturi e colesterolo determina un aumento dei livelli di LDL, che trasportano colesterolo endogeno e non alimentare, è da ricercare nella modulazione dei recettoni specifici per le LDL (figura 14). Infatti, la dieta ad alto contenuto in colesterolo ne determina l'accumulo nel fegato e ciò sopprime la produzione dei recettori epatici delle LDL con conseguente riduzione dell'efficienza di rimozione. Con un meccanismo diverso, ma sempre influenzando la produzione dei recettori B,E, possono agire alcuni dei fattori sopramenzionati che contribuiscono all'espressione clinica dell'ipercolesterolemia. E' il caso dell'avanzamento dell'età, della cessazione dell'attività ovarica con la menopausa e dell'insufficienza tiroidea anche lieve che si associano ad una riduzione del numero dei recettori (Goldstein e Brown, 1982). L'attività recettoriale appare dunque modulata non solo da fatteri genetici ma anche da fattori ambientali e la sua inefficienza può rappresentare il momento patogenetico finale anche di ipercolesterolemie diverse dall' ipercolesterolemia familiare.

La disbetalipoproteinemia familiare

Benchè sotto l'aspetto lipidemico la disbetalipoproteinemia familiare (fenotipo III) presenti carattenistiche simili a quelle dell'iperlipidemia combinata (fenotipo IIb) e cioè un aumento della concentrazione sierica di colesterolo e trigliceridi, essa se ne discosta nettamente per l'unicità del quadro lipoproteinemico e del difetto metabolico di base (tabella 10). L'aumento della colesterolemia (usualmente supeniore a 300 mg / dl, ma tavolta può raggiungere i 1.000 mg / dl) e della trigliceridemia (tra i 200 e gli 800 mg / dl) è dovuta alla presenza nel siero, accanto alle lipoproteine usuali, di una popolazione di lipoproteine ricche in apo E, consistenti in grosse particelle, simili alle VLDL ma di dimensioni più piccole e relativamente più ricche in colesterolo (βVLDL), in residui dei chilomicroni ed in IDL. Ciò conferisce al quadro lipoproteico, studiato elettroforeticamente, la peculiarità della presenza di una grossa banda in posizione beta (larga banda beta) patognomonica dell'anomalia (figuna 15). Il meccanismo responsabile della disbetalipoproteinemia è da ricercare in un difettoso catabolismo dei chilomicromi e delle VLDL che comporta la persistenza in circolo dei residui di queste particelle e la mancata conversione delle IDL in LDL (Nicoll e Lewis, 1980).

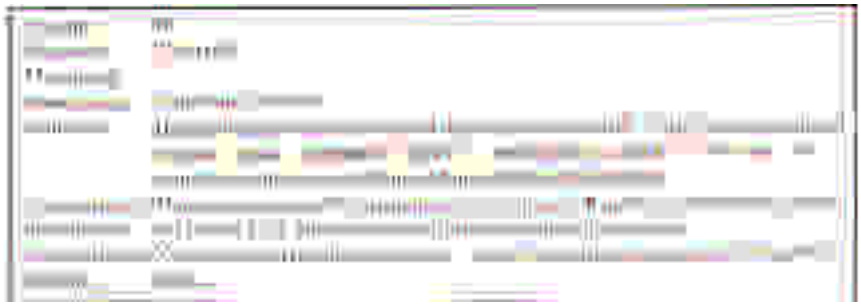


Tabella 10.

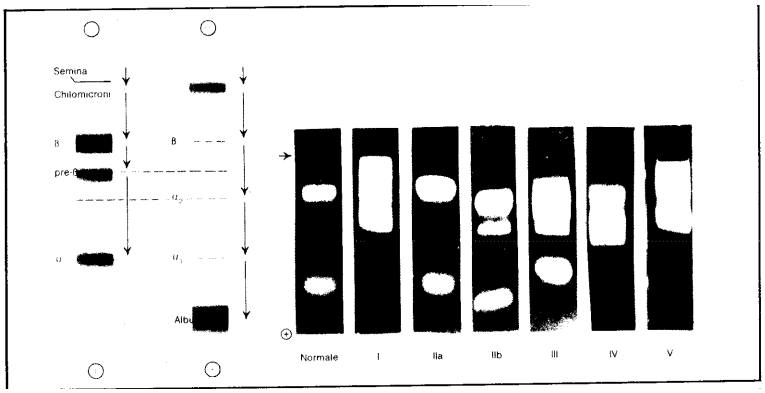


Figura 15.

Le isoforme dell'apoproteina E

Nel catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi un ruolo fondamentale è svolto dal legame dell'apoproteina E con i recettori epatici per l'apo E. Questo permette, come si è già accennato, la degradazione dei residui dei chilomicroni e, probabilmente, favorisce la conversione dei residui delle VLDL (IDL) in LDL. Uterman (Uterman cal., 1975) ha identifica to il difetto genetico della disbetalipoproteinemia nell'aumento di una delle isoforme dell'apo E (ape E-2) associato all'assenza delle isoforme più comuni, apo E-3 e apo E-4. Le tre isoforme dell'apo E differiscono tra loro per la sostituzione di un singolo aminoacido nella struttura primaria (tabella 11) e ciò è sufficiente per conferire lono una diversa affinità per il recettore specifico. La apo E-2 ha un'affinità per il recettore che è circa il 2% di quella dell'apo E-3 (100%),che probabilmente è la isoforma filogeneticamente originale, mentre

la apo E-4 ha un'affinità intermedia fra le due. E' evidente quindi che la presenza della sola apo E-2 nelle lipoproteine ricche in trigliceridi può gravemente compromettere il catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL.

Posizione	Sostituzione		Affinità per il recettore*
158	Arginina	Cisteina	<2%
145	Arginina	Cisteina	45%
146	Lisina	Glutamina	40%
142	Arginina	Cisteina	<20%
112	Cisteina	Arginina	<20%

* in percentuale rispetto all'affinità della apoproteina E-3.

Tabella 11. varianti dell'apoproteina E e loro affinità per il recettore.

Il difetto genetico e la sua espressione

Il gene che codifica per l'apo E è situato sul cromosoma 19 ed è caratterizzato da tre alleli, l'En (normale), che codifica per l'apo E-3, l'Ed (deficiente), che codifica per l'apo E-2 e l'E4, che codifica per l'apo E-4. I primi due sono probabilmente due alleli codominanti in un singolo locus, l'E4 è un allele dominante di un locus separato (Zannis e al., 1981). Sono possibili dunque sei genotipi di cui naturalmente tre omozigoti e tre eterozigoti (tabella 12) e l'anomalia lipidemica si riscontra solo nei soggetti omozigoti per Ed. Tuttavia solo nel 2% dei portatori del difetto genetico in forma omozigote si può riscontrare la tipica anormalità del quadro lipoproteinemico. Il 98% degli omozigoti, pur presentando l'apo E-2 come componente principale, non è iperlipoproteinemico.

Tabella 12. Polimorfismo dell'apoproteina E.

L'anomalia genetica, cioè, può essere regolarmente espressa senza che ciò un danno metabolico se non minimo (presenza di βVLDL, modesto aumento del colesterolo VLDL e riduzione del colesterolo LDL e HDL). In altri termini, l'omozigozia per l'Ed è condizione necessaria ma non sufficiente per la comparsa dei segni clinici della disbetalipoproteinemia. Molti individui omozigoti sembrano pertanto in grado di metabolizzare pressochè normalmente i residui dei chilomicroni e delle VLDL forse perchè la mancata captazione delle particelle attraverso il recettore E è compensata da un aumento della captazione attraverso

il legame dei recettori B,E con l'apo B. D'altra parte, benchè l'affinità dell'apo E-2 per il recettore sia bassa, la cellula epatica può essere in grado di degradare le particelle aumentando il numero dei recettori (Brown e al., 1983). Un'ipotesi alternativa si basa sull'osservazione che le apo E possono esistere in forma attiva e in forma inattiva (Mahley e al., 1979). L'apo E-2 differirebbe dalle altre isoforme dell'apo E per una certa resistenza alla conversione da forma inattiva ad attiva. Questa, comunque sarebbe pur sempre possibile e la presenza di piccole quantità di apo E-2 in forma attiva permetterebbe un quasi normale catabolismo dei residui dei chilomicroni e delle VLDL. Qualunque sia la motivazione, perchè si manifesti l'iperlipoproteinemia occorre che siano presenti altri fattori che in qualche modo interferiscono con il metabolismo lipoproteico. In alcuni casi la piena espressione metabolica dell'anomalia dell'apo E è dovuta alla contemporanea presenza di un altro difetto genetico come l'iperlipidemia a fenotipi multipli, l'ipercolesterolemia familiare eterozigote, l'ipercolesterolemia poligenica. In altri casi 1'iperlipoproteinemia si esprime a causa dell'avanzare dell'età (che diminuisce la capacità di espressione dei recettori B,E) o della presenza di anomalie acquisite come l'ipotiroidismo, l'obesità o 1'intolleranza al glucosio (Brown e al., 1983).

Aspetti clinici della disbetalipoproteinemia

L'età di insorgenza dell'anomalia è piuttosto variabile. Anche se non mancano segnalazioni di insorgenza relativamente precoce (12 anni), in genere il difetto compare nell'età media. Il segno clinico più caratteristico dell'iperlipoproteinemia di tipo III è rappresentato dagli xantomi che sono presenti in un'alta percentuale di pazienti. Gli xantomi tendinei sono evidenziabili nel 13% dei casi, gli xantomi tuberosi e tuberoeruttivi nel 57% e gli xantomi palmari nel 47%. Questi ultimi, localizzati nel palmo delle mani e nelle pieghe interdigitali sono presenti quasi esclusivamente nella disbetalipoproteinemia e possono essere considerati patognomonici di questa malattia. L'aterosclerosi prematura e grave è un altro segno clinico distintivo della forma ed interessa sia il distretto coronarico sia quello extracoronarico, in particolare il sistema vascolare periferico (Brown e al., 1983). L'elevata morbosità per la cardiovasculopatia aterosclcrotica, come del resto la formazione degli xantomi, è giustificata dal fatto che i macrofagi sono in grado di captare con grande avidità le βVLDL attraverso propri recettori ad alta affinità, trasformandosi in cellule schiumose e dando origine così al processo aterogenetico (Goldstein e al., 1980).

Le ipertrigliceridemie primitive

L'ipertrigliceridernia (tabella 13) può essere dovuta ad un aumento dei chilomicroni (fenotipo I), delle VLDL (fenotipo IV) o di ambedue (fenotipo V). Di gran

lunga più frequente è il tipo IV che rappresenta l'espressione clinica di anomalie genetiche differenti. Può essere infatti la conseguenza dell'iperlipidemia familiare a fenotipi multipli, di cui si è già discusso a proposito dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia familiare o dell'ipertrigliceridemia sporadica. Anche se l'aspetto fenotipico di queste anomalie può essere sovrapponibile, le conseguenze cliniche dell'ipertrigliceridemia sono diverse. Infatti, nell'ipertrigliceridemia da iperlipidemia familiare a fenotipi multipli il rischio di malattia aterosclerotica è superiore a quello determinato dalle altre forme di ipertrigliceridemia primaria (Grundy, 1982). E' questo forse l'unico caso in cui le manifestazioni cliniche dell'iperlipidemia sono legate più alla malattia genetica di base che alla conseguente anomalia lipidemica. La spiegazione è da ricercare probabilmente nella diversa patogenesi dell'ipertrigliceridemia che comporta nell'iperlipidemia a fenotipi multipli la produzione di VLDL con un contenuto in apo B maggiore di quello che si osserva nelle VLDL normali e in quelle dell'ipertrigliceridemia familiare e sporadica che sono più ricche in trigliceridi e perciò meno aterogeniche.

Ipertrigliceridemia familiare	
Fenotipo:	IV e V
Frequenza:	2-3/1.000
Modalità di trasmissione:	Autosomica dominante
Patogenesi:	Aumento della produzione epatica di VLDL talora associata ad un difetto del loro catabolismo
Caratteristiche biochimiche:	Colesterolo normale o moderatamente aumentato Colesterolo HDL ridotto Trigliceridi marcatamente aumentati
Caratteristiche cliniche:	Comparsa in età adulta, spesso presenza di ridotta tolleranza glicidica e obesità. Aumentata incidenza di malattie cardiovascolari.
Deficienza familiare di lipasi lipoproteica	
Fenotipo:	I
Frequenza:	<1/100.000
Modalità di trasmissione:	Autosomica recessiva
Patogenesi:	Difetto del catabolismo dei chilomicroni per mancanza della LPL
Caratteristiche biochimiche:	Colesterolo normale Trigliceridi marcatamente aumentati. Chilomicronemia
Caratteristiche cliniche:	Coliche addominali, pancreatite, epatosplenomegalia, xantomi eruttivi, lipemia retinalis.
Deficienza familiare di apoproteina C-II	
Fenotipo:	I e V
Frequenza:	Rarissima
Modalità di trasmissione:	Autosomica recessiva
Patogenesi:	Difetto del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi per mancata attivazione della LPL da assenza dell'Apo C-II
Caratteristiche biochimiche:	Colesterolo normale Trigliceridi marcatamente elevati. Chilomicronemia con (tipo V) o senza (tipo I) aumento delle VLDL
Caratteristiche cliniche:	Coliche addominali, pancreatite, epatosplenomegalia, xantomi eruttivi (nelle forme più gravi)

Tabella 13. Caratteristiche principali delle ipertrigliceridemie familiari.

La ipertrigliceridemia familiare

Il tipico soggetto affetto da ipertrigliceridemia familiare è un giovane adulto, sovrappeso o francamente obeso, che presenta, oltre all'ipertrigliceridemia (in genere compresa tra 200 e 500 mg/dl), una ridotta tolleranza glucidica o un diabete di tipo 2 iperinsulinemico. Alla classica triade talora si aggiunge iperuricemia, poliglobulia e ipertensione arteriosa di grado variabile cui è stato recentemente data la denominazione di sindrome plurimetabolica. La lieve o moderata ipertrigliceridemia tipica di questa condizione peggiora nettamente qualora si sovrappongano altri fattori in grado di alterare il metabolismo trigliceridico, quali una dieta particolarmente ricca in carboidrati o eccessi alimentari di altro genere, abuso di bevande alcooliche, uso di estroprogestinici, sviluppo di diabete mellito o di ipotiroidismo. In queste situazioni Il livello di trigliceridi può aumentare fino a raggiungere e superare i 1 .000 mg/dl e talvolta si sviluppa una iperlipidemia mista (fenotipo V), caratterizzata oltre che dall'aumento delle VLDL dalla presenza nel siero a digiuno di chilomicroni. L'iperlipidemia mista può essere comunque presente in alcuni membri di famiglie portatrici di ipertrigliceridemia familiare, anche in assenza dei fattori precipitanti. La marcata elevazione dei trigliceridi in questa condizione predispone alla pancreatite e alla formazione di xantomi eruttivi che si presentano come papule giallastre circondate da un alone rossastro che conferisce loro un aspetto infiammatorio (Brown e Goldstein, 1987).

Patogenesi dell'ipertrigliceridemia

La malattia è trasmessa come carattere autosomico dominante e ciò fa supporre la sua origine monogenica. Tuttavia, la natura della mutazione genetica è al momento ancora ignota come, del resto, non è ancora stato chiarito il meccanismo patogenetico. L'aumento della concentrazione sierica delle VLDL può essere il risutato sia di una aumentata produzione, sia di una ridotta rimozione (per difetto della lipasi lipoproteica) ed ambedue le alterazioni sono state riscontrate in pazienti affetti da ipertrigliceridemia familiare (Grundy, 1982). D'altra parte è possibile che I'ipertrigliceridemia risulti solo dall'effetto combinato di un'accelerata produzione e di una ridotta capacità di rimozione delle VLDL, senza che nessuno di questi difetti, isolatamente, possa esserne il responsabile. In altri termini, l'attività della lipasi lipoproteica può essere normale in condizioni basali ma non viene proporzionatamente incrementata quando per varie ragioni la quantità di VLDL prodotta aumenta. L'incertezza sulla patogenesi dell'ipertrigliceridemia familiare può suggerire che essa sia geneticamente eterogenea e cioè che vengano accomunate sotto un'unica denominazione anomalie dovute a differenti mutazioni che determinano ipertrigliceridemia con meccanismi patogenetici diversi. Poco è noto sui motivi dell'alta prevalenza del diabete e dell'obesità nell'ipertrigliceridemia familiare. Tutte e tre sono situazioni molto frequenti e pertanto la loro presenza contemporanea nello stesso soggetto può essere del tutto casuale. Tuttavia, recenti studi di genetica hanno permesso

di identificare alcune anomalie cromosomiche (polimorfismi) in corrispondenza del braccio corto del cromosoma 11 in cui sono concentrate, seppure a distanza di qualche migliaio di basi, i geni che codificano per alcune apoproteine (apo A-I, apo A-IV, apo C-III), per l'insulina e per l'acido urico e altri che intervengono con un meccanismo regolatore sul metabolismo energetico (Jowett e al., 1984). Il polimorfismo del cromosoma 11 è particolarmente frequente nei soggetti con ipertrigliceridemia e diabete di tipo 2 e ciò può suggerire che l'associazione dell'ipertrigliceridernia con diabete, iperuricemia ed obesità non sia casuale e non sia espressione di una complessa alterazione metabolica spiegabile dall'interrelazione biochimica tra i vari metabolismi, ma piuttosto una entità morbosa distinta dovuta ad una mutazione che interessa contemporaneamente più loci dello stesso cromosoma.

L'ipertrigliceridemia sporadica

L'ipertrigliceridemia con o senza chilomicronemia può essere osservata in soggetti che non presentano familiarità per malattie metaboliche. A questa forma, assai poco conosciuta sotto l'aspetto etiopatogenetico viene comunemente attribuito l'aggettivo sporadico che non sottintende la negazione di un origine genetica quanto I'assenza di una trasmissibilità del difetto che sia in qualche modo documentabile. Le carattenistiche e l'evoluzione clinica dell'ipertrigliceridemia sporadica sono del tutto sovrapponibili a quella della forma familiare. Alla diagnosi si arriva solo attraverso un'indagine familiare approfondita (Brown e Goldstein, 1987).

L'iperchilomicronemia familiare (Deficit Lipasi Lipoproteica)

E' una rara e grave ipertrigliceridemia caratterizzata da un accumulo nel siero di chilomicroni (fenotipo I) per un difetto della produzione della lipasi lipoproteica o per la produzione di un enzima strutturalmente anomalo e incapace pertanto a legarsi al substrato o ad idrolizzare i ponti esterei primari dei trigliceridi dei chilomicroni. Si trasmette come carattere autosomico recessivo e si manifesta fin dall'infanzia con ripetuti episodi di dolore colico addominale e di pancreatite, con la comparsa di xantomi eruttivi, con epatosplenomegalia e lipemia retinalis. La colica addominale che rappresenta il sintomo più tipico e più frequente della malattia ha una causa non del tutto chiara. E' stato supposto che all'origine dei dolori vi sia una brusca distensione della glissoniana per un improvviso aumento di volume del fegato o microinfarti splenici o pancreatici dovuti ad un rallentamento della circolazione per l'elevata viscosità del plasma. Comunque sia, la sintomatologia dolorosa, anche in assenza di pancreatite, può accompagnarsi a febbre, leucocitosi e distensione delle anse addominali che giustificano I'esecuzione di un intervento chirurgico esplorativo. I trigliceridi sierici sono estremamente elevati e nel siero, anche dopo digiuno prolungato, sono visibili le HDL sono fortemente diminuite a sostegno dell'ipotesi che queste derivino direttamen-

te dal catabolismo delle particelle ricche in trigliceridi (Schaefer e al., 1978; Eisenberg, 1984). La lipasi lipoproteica nel plasma dopo stimolo eparinico è assente o fortemente ridottamentre la lipasi epatica è normale. Come atteso, l'iniezione endovenosa di eparina non modifica il quadro lipoproteico a differenza di quanto avviene nelle altre ipertrigliceridemie non sostenute da un difetto della lipasi lipoproteica. Una drastica riduzione della chilomicronemia si ottiene invece dopo dieta estremamente povera in grassi (circa 5 g al giorno). La forma trova la sua piena espressione clinica solo negli omozigoti. Gli eterozigoti, pur presentando un'attività' della lipasi lipoproteica ridotta (circa il 50% del normale) non mostrano anomalie lipoproteinemiche (Nikkila, 1983).

La deficienza familiare di apoproteina C-II

Questa rara anomalia è dovuta ad un difetto di produzione dell'apo C-Il, che è un cofattore essenziale della lipasi lipoproteica. Pur essendo l'enzima funzionalmente normale, la mancanza di attivazione da parte dell'apo C-Il comportaun rallentamento del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nel caso dell'iperchilomicronemia familiare da deficienza congenita di lipasi lipoproteica, portatori di questa forma sembrano conservare una certa capacità di catabolizzare i chilomicroni e le VLDL. L'ipertrigliceridemia è meno grave (in media trigliceridi oscillano tra 1.000 e 3.000 mg / dl) ed è dovuta all'accumulo di chilomicroni e di VLDL di dimensioni ridotte, espressione di una parziale idrolisi delle particelle. Le LDL e lee HDL sono abnormemente basse. Il quadro lipoproteinemico è quindi più simile al tipo V che al tipo I e si manifesta nell'eta' adulta. La sintomatologia chlinica è simile a quella descritta per l'iperchilomicronemia familiare con attacchi dolorosi addominali ripetuti ed episodi di pancreatite. Mancano in genere I'epatomegalia e ghi xantomi eruttivi mentre possono essere presenti una splenomegalia e un'anemia. Non è stata segnalata un'aumentata incidenza di aterosclerosi. La malattia che è dovuta alla mutazione del gene responsabile della sintesi dell'apo C-II, si trasmette come carattere autosomico reccssivo. Gli eterozigoti obbligati hanno una riduzione del 50% del livello sierico dell'apo C-II e possono mostrare una modesta elevazione della trigliceridemia (Nikkila, 1983).

L 'iperalfalipoproteinemia familiare

L'iperalfalipoproteinemia familiare è caratterizzata da un'elevazione del livello sierico delle HDL. Il colesterolo totale può essere di conseguenza lievemente atumentato, le VLDL e le LDL sono normali. In alcune famiglie l'anomalia sembra essere trasmessa come carattere autosomico dominante, mentre in altre sembra avere caratteristiche multifattoriali o poligeniche. Non si conoscono con esattezza i meccanismi patogenetici (aumentata produzione o ridotto catabolismo). Non sono stati descritti sintomi clinici, mentre sembra che l'anomalia conferisca un certo grado di protezione nei confronti dell'infarto del miocardio, come atteso in base al supposto ruolo biologico delle HDL (Brown e Goldstein, 1987).

Le iperlipoproteinemie secondarie

Secondo un concetto ritenuto valido per tutti i settori della patologia con il termine "secondario" si vuole indicare ha dipendenza patogenctica di una condizione da altre coesistenti e non una sua minore importanza. Non sfuggono a questa regola le iperlipoproteinemie che possono assumere una rilevanza clinica maggiore di quella della loro causa e condizionare la prognosi a medio e lungo termine del paziente. La loro insorgenza può essere tardiva o così precoce da rappresentare il primo sintomo di rilievo della condizione di base. Alcune forme di iperlipoproteinemia secondaria sono sicuramente la conseguenza diretta di una malattia o di un altro evento causale, altre originano da una complessa interazione tra un evento considerato primario e un difetto genetico che non raggiungerebbe, in assenza del primo, la sua piena evidenza clinica. In quest'ultimo caso non è facile stabilire il nesso causale e la relativa importanza dei due fattori in gioco e la stessa definizione di secondarietà non è forse corretta. D'altra parte, se l'anomalia lipoproteinemica non si manifesta in assenza di un fattore scatenante e se la correzione o l'eliminazione della condizione acquisita di base è seguita, come spesso avviene, dalla normalizzazione del quadro lipoproteinemico, si è probabilmente autorizzati a considerare l'anormalità come un fenomeno dipendente. Benchè originariamente proposta per le iperlipoproteinemie congenite, la classificazione degli stati iperlipoproteinemici di Fredrickson e Collaboratori (Beaumont e al., 1970) viene comunemente utilizzata anche per le iperlipoproteinemie secondarie che differiscono dalle prime per la causa ma non per il quadro lipoproteinemico e le conseguenze cliniche. Queste, infatti, sono più in relazione al tipo e alla gravità dell'anormalità lipoproteinemica che non alla causa di essa. Le cause di iperlipoproteinemia secondaria sono numerose (tabella 14) e comprensibilmente, lo stesso tipo di iperlipoproteinemia

Ipercolesterolemie	**lpertrigliceridemie**	
Alimentazione	Alimentazione	Acromegalia
Ipotiroidisrno	Diabete mellito	Malattia di Gaucher
Sindrome nefrosica	Obesità	Malattia cli Niernan-Pick
Malattie epatiche	Alcoolismo	Sindrome di Werner
Sindronil colestatiche	Pancreatite	Farmaci: steroidi
Disgammaglobulinemia	Disgammaglobulinemia	estrogeni, tiazidici,
Sindrome di Cushing	Uremia	betabloccanti, interferone
Epatorna	Glicogenosi	
Lupus eritem. sistemico	Lupus eritem. sistemico	
Anoressia nervosa	Ipopituitarismo	
Porfiria acuta intermittente	Lipodistrofia	
Farmaci: steroidi	Gotta	

Tabella 14. Le iperlipoproteinemie secondarie.

può dipendere da eventi del tutto differenti. Anche se le tappe metaboliche interessate dai vari fattori causali sono diverse, è facilmente intuibile che la conseguente alterazione dell'equilibrio metabolico possa condurre ad un effetto finale del tutto sovrapponibile. Di più difficile interpretazione è il fatto che la stessa condizione morbosa possa determinare anormalità lipoproteinemiche diverse (tabella 15). E' possibile che questo sia dovuto al concorso di pitù fattori o ad una complessa interazione tra l'evento scatenante e fattori costituzionali non chiari. Le iperlipidemie secondarie sono comuni. Si calcola

	Fenotipo					
	I	Ila	IIb	III	IV	V
Diabete mellito	+			+	+	+
Obesità					+	+
Malattie epatobiliari		+	+		+	
Insufficienza renale		+	+		+	+
Ipotiroidismo		+	+	+		
Disgammaglobulinemia	+	+	+	+		+
Lupus erit. sistemico	+			+		+
Alcoolismo					+	+

Tabella15. Variabilità dell'assetto lipoproteinenico in alcune iperlipoproteinemie secondarie.

1) Eccessiva produzione di lipoproteine
- a) eccesso di mobilizzazione o di produzione di acidi grassi con consegtuente aurnento della sintesi epatica e della immissione in circolo di VLDL
- b) stimolazione diretta della produizione epatica di VLDL
- e) disregolazione cdei meccanismi retroattivi eche controllano la sintesi delle lipoproteine, partiecolarmente nel fegato.

2) Difetto del catabolismo delle lipoproteine
- A) difetti della rimozione delle lipoproteine ricche in trigliceridi e della conversione dei chilomicroni a residui e delle VLDL a IDL ed a LDL.
  - a)riduzione o inattivazione della lipasi lipoproteica
  - b) riduzione o inattivazione della lipasi trigliceridica epatica
  - c) carenza dli cofattori od eccesso di inibitori delle lipasi
- B) alterazioni dell'interazione delle lipoproteine con i recettori cellulare specifici
  - a) riduzione del numero dei recettori
  - b) blocco dei recettori
  - c) alterazioni della composizione e della struttura delle lipoproteine con compromissione della fissazione ai recettori
- C) alterazioni della ridistribuzione dei lipidi tra le lipoproteine circolanti
- D) alterazioni metaboliche postrecettoriali.

Tabella 16. Meccanismi patogenetici delle iperlipoproteine secondarie.

che interessino il 3-5% della popolazione adulta. Circa il 40% di tutte le iperlipoproteinemie riconoscono una causa diversa da quella congenita (Assmann, 1982). Tra le numerose forme di iperlipidemia secondaria (Fasoli e Sommariva, 1987), alcune meritano una esposizione particolareggiata sia per la loro frequenza e importanza clinica, sia per l'interesse nei riguardi dell'approfondimento delle conoscenze sulla fisiopatologia del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine (tabella 16).

Le ipercolesterolemie secondarie

L'ipercolesterolemia può essere di gravità variabile, isolata o associata ad ipertrigliceridemia. L'anomalia lipoproteinemica di più frequente riscontro è 1'elevazione delle LDL e delle VLDL; più raramente l'iperlipidemia è dovuta alla presenza di lipoproteine anomale. Alcune volte è sintomo costante dell'anomala di base, in altri casi compare solo raramente.

Dieta

La più comune causa di ipercolesterolemia secondaria e' sicuramente l'alimentazione inappropriata e cioè ricca in colesterolo edin grassi saturi. Il meccanismo patogenetico è da ricercare in una diminuzione del catabolismo delle LDL per una ridotta espressione dei recettori B,E (figura 14) dovuta all'arricchimento in colestetolo dietetico degli epatociti (Goldstein e Brown, 1982). In genere il livello sierico del colesterolo è solo modestamente elevato e il più delle volte non raggiunge valori francamente patologici. Pur in presenza di errori alimentari anche grossolani, un'ipercolesterolemia più marcata è da attribuire, come si è già accennato, all'ipercolesterolemia poligenica in cui l'errore dietetico svolge un ruolo solo contributivo, anche se rilevante.

Ipotiroidismo

La presenza nell'insufficienza tiroidea di un'importante ipercolesterolemia è nota da tempo. Prima che si rendessero disponibihi gli attuali metodi di dosaggio degli ormoni tiroidei, la colesterolemia è stata utilizzata come criterio di valutazione indiretta della funzione tiroidea. Il riscontro di ipercolesterolemia in soggetti che non presentano una familiarità in tale senso deve sempre fare sospettare una ipofunzione della tiroide, soprattutto nel sesso femminile in cui tale patologia è più frequente. Più spesso l'ipercolesterolemia è dovuta ad una elevazione delle LDL (tipo IIa o IIb) ma non infrequentemente il quadro lipoproteinemico è suggestivo di disbetalipoproteinemia (tipo Ill). Dati recenti clinici (Thompson e al., 1981) e sperimentali (Scarabat-

tolo e al., 1986) hanno documentato che la deficienza di ormone tiroideo comporta una ridotta espressione dei recettori cellulari per le LDL. Anche se la produzione di LDL è ridotta espressione dei recettori cellulari per le LDL. Anche se la produzione di LDL è ridotta per una diminuzione della sintesi delle VLDL, il blocco recettoriale, con il conseguente difetto del catabolismo delle LDL, è sufficiente a provocarne l'accumulo nel plasma. L'anomalia ha un'alta potenzialità aterogena e viene del tutto corretta dal ripristino dell'eutiroidismo.

Malattie epatobiliari

Anche l'ipercolesterolemia degli itteri ostruttivi intra ed extraepatici è nota da tempo. Benchè possa essere osservata in virtualmente tutte le forme di ittero ostruttivo, essa è tipica degli stadi iniziali della cirrosi biliare primitiva. E' dovuta all'aumento della concentrazione sierica delle LDL cui si associa la comparsa di una lipoproteina anomala, la lipoproteina X (LP-X). La LP-X è una particella discoidale con un diametro di circa 30-40 nm, di densita' compresa tra 1.035 e 1.063 g/ml, con mobilità elettroforetica beta su supporto di agarosio. In agar gel la LP-X migra verso il catodo (le altre lipoproteine migrano verso l'anodo) e questa anomalia viene sfruttata per la sua identificazione (figura 16). E' ricca in colesterolo non esterificato e fosfolipidi. La componente proteica, che rappresenta circa il 6% del peso della particella, e' costituita da albumina (60% del totale), da apo C-I, C-II, C-III e da apo D. L'albumina, I'apo C-II e l'apo C-III sono nascoste nell'interno della

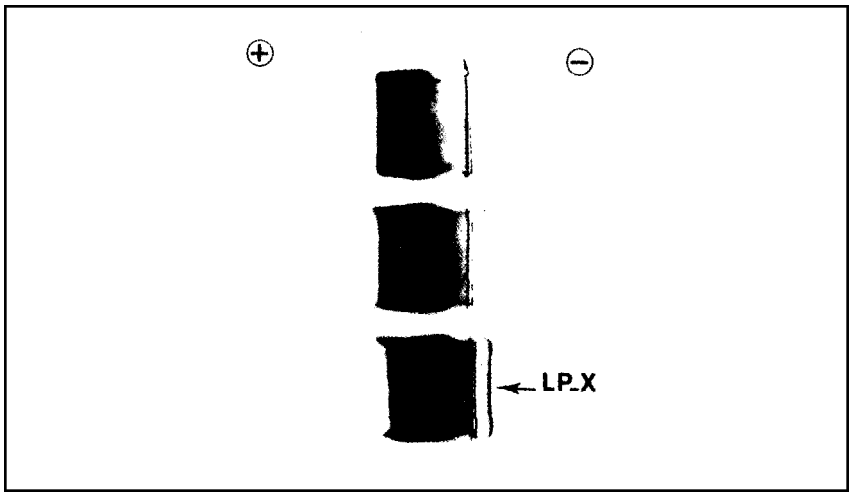


Figura 16. La lipoproteinemia X che compare in corso di colestasi intra ed extra-epatica si evidenzia all'elettroforesi come una stretta banda che migra verso il catodo (da Vergani C.,1986).

molecola, mentre l'apo C-I e 1'apo D sono situate sulla superficie (Seidel e al., 1976). La LP-X sembra derivare dai lipidi biliari che, refluendo nel circolo in condizioni di colestasi, si uniscono all'albumina sierica e si arricchiscono di apoproteine fornite dalle altre lipoproteine sieriche (Manzato e al., 1976). La LP-X non cede colesterolo agli epatociti, anzi ne aumenta l'efflusso e questo comporta un'attivazione della sintesi locale di colesterolo, aggravata dal fatto che la LP-X interferisce con la captazione dei residui dei chilomicroni da parte del fegato, impedendo in tal modo che questi regolino la colesterogenesi (Walli e Seidel, 1986). La LPX è principalmente rimossa dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale. Solo meno del 10% della LP-X è degradato da cellule parenchirnali (Walli e Seidel, 1984). Se questo puo' giustificare la frequenza di xantomi eruttivi e planari e di xantelasmi nell'ittero ostruttivo non è al momento noto. La spontanea regressione degli xantomi e la scomparsa dell'iperlipoproteinemia seguono la risoluzione dell'ostruzione biliare. Tuttavia la regressione, se associata ad una persistenza dell'ittero, puo' indicare un peggioramento della funzione epatocellulare. Ciò è valido soprattutto per la cirrosi biliare primitiva.

Sindrome nefrosica

L'iperlipidemia è stata sempre considerata parte integrante della sindrome nefrosica tanto da giustificare la definizione, ormai storica, di nefrosi lipoidea. La sua patogenesi è ancora oggi poco chiara. Caduta l'interpretazione di essa come fenomeno compensatorio rivolto alla correzi one dell'iponchia plasmatica, si pensa oggi che l'iperlipidemia sia da collegare ad un incremento della sintesi epatica di apoproteine (come aspetto di una generale stimolazione della sintesi proteica) cui si aggiunge una riduzione del catabolismo proteico probabilmente per la perdita è ancora noto quali siano i fattori perduti con la proteinuria, nè è stato chiarito il quadro lipoproteinemico è caratterizzato più spesso da un'elevazione delle LDL e delle VLDL e da una riduzione delle HDL. Talvolta si osservano in circolo delle particelle lipoproteiche simili ai residui delle VLDL (Havel e al., 1980).

Disgammaglobulinemie

Piu' spesso le disgammaglobulinemie determinano ipertrigliceridemia, anche se non mancano segnalazioni di grave ipercolesterolemia, sopra t tu t to in corso di mieloma (Lewis e al., 1975; Riesen e Noseda, 1975; Kilgore e al., 1985). La loro patogenesi e' da ricercare in un difetto del catabolismo delle LDL per la formazione di un legame tra la lipoprotzeina e l'immunoglobulina monoclonale che impedisce il riconoscimento della LDL da parte del re-

cettore B,E. Recentemente è stato descritto il caso di una gammopatia monoclonale benigna di tipo IgA in cui l'immunoglobulina si legava al recettore per le LDL. Il blocco del catabolismo delle LDL era responsabile di un quadro simile a quello dell'ipercolesterolemia familiare omozigote con grave ipercolesterolemia, xantomatosi tendinea, aterosclerosi coronarica ed extracoronarica (Corsini e al., 1986).

Altre forme di ipercolesterolemia secondaria

Un aumento del livello sierico di colesterolo è stato descritto incostantemente in varie situazioni morbose, alcune delle quali di eccezionale rarità e in corso di trattamento con farmaci diversi (tabella 14). L'importanza clinica di queste forme di ipercolesterolemia secondaria è modesta. Un cenno particolare meritano le ipercolesterolemie in corso di trattamento farmacologico cronico che, sebbene in genere di modica entità, per la durata temporale dell'alterazione lipidemica possono condurre a conseguenze cliniche non trascurabili.

Le ipertrigliceridemie secondarie

L'ipertrigliceridemia secondaria è un evento di frequente riscontro nella pratica clinica. Le cause più comuni dell'alterazione lipidemica sono riassunte nella tabella 14.

Obesita'

L'aumentata massa del tessuto adiposo e la relativa insulinoresistenza dell'obeso comportano una tendenza all'elevazione della concentrazione plasmatica degli acidi grassi liberi. Questi originano dall'idrolisi dei trigliceridi di deposito nel tessuto adiposo periferico per attivazione della lipasi tessutale non bilanciata dall'azione inibitoria dell'insulina (figura 17). L'iperafflusso di acidi grassi al fegato, cui si aggiunge in aumento della neosintesi locale di acidi grassi, induce un aumento della produzione di trigliceridi che vengono secreti dal fegato sotto forma di VLDL (Binda e al., 1959). All'incremento della sintesi delle VLDL si associa una riduzione del loro catabolismo per una insufficiente attivita' della lipasi lipoproteica, anch'essa dipendente dalla insulinoresistenza (Nikkila e al., 1979). A quest'ultimo fenomeno puo' essere attribuita anche la diminuzione della concentrazione sierica del colesterolo HDL e, in particolare, della sottofrazione HDL2 che si accompagna all'elevazione delle VLDL nell'obesità

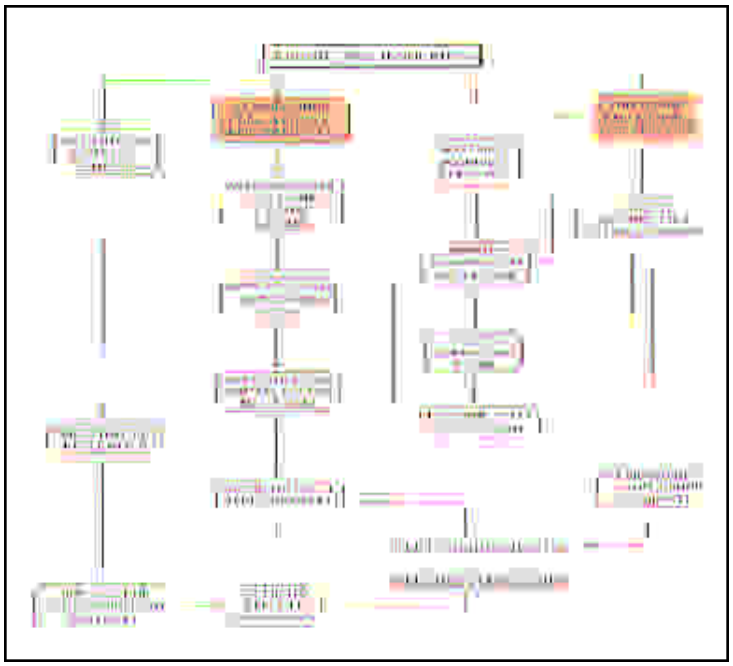


Figura 17. Schemadele alterazioni del metabolismo lipoprotteico nell'obesità e nel diabete di tipo 2. La resistenza insulinica comporta una disinibizione della lipasi ormonosensibile del tessuto adiposo cui segue un aumento della produzione epatica di trigliceridi per l'eccesso del substrato grasso che arriva al fegato.

(Sommariva e al., 1986). Le alterazioni lipidemiche che si osservano nell'obeso non sono tuttavia marcate. Gli obesi hanno in media valori di trigliceridi e di VLDL più elevati e livelli di colesterolo HDL più bassi dei soggetti non obesi, ma solo occasionalmente il quadro lipoproteinemico assume una connotazione francamente patologica. Si ritiene che in questi casi l'obesità, con le modificazioni metaboliche da essa indotte, renda palesi difetti geneticamente determinati, ma latenti fino all'instaurarsi dell'adiposita' eccessiva. Le alterazioni metaboliche dell'obesità sembrano, secondo studi recenti, dipendere in larga misura dal tipo dell'obesità. E' principalmente l'obesità di tipo centrale o splancnica che comporta le classiche anomalie metaboliche (ridotta tolleranza glucidica o diabete manifesto e dislipidemia) o non metaboliche (ipertensione), responsabili probabilmente dell'eccesso di mortalità per malattie cardiovascolari. L'accumulo periferico di grasso non sembra

invece associarsi ad alterazioni metaboliche (tabella 17) e non comporterebbe pertanto un rischio aumentato di complicanze vascolari.

		Tipo di obesità		
		ginoide	androide	P
Colesterolo totale	mg / dl	200,4±3,99	223,7±4,33	<0,001
Trigliceridi	mg / dl	94,0±4,42	128,3±5,81	<0,001
Colesterolo HDL	mg / dl	50,5±0,14	52,1±1,17	N.S.
Glicemia	mg / dl	89,6±1,03	94,3±1,37	<0,01
Pressione sistolica	mm / Hg	131,0±1,33	142,4±1,97	<0,001
Pressione diastolica	mm / Hg	84,1±0,82	89,4±1,02	<0,001
Indice massa corporea		32,9±0,50	31,3±0,44	<0,01
Circonferenza vita	cm	86,3±0,94	96,7±0,83	<0,001
Circonferenza fianchi	cm	112,6±1,0	110,8±0,86	N.S.

Tabella 17. Valori medi dei lipidi sierici, della glicemia e della pressione arteriosa in donne con obesità di tipo ginoide e di tipo androide.

Diabete

Una delle più frequenti cause di ipertrigliceridemia secondaria è senza dubbio il diabete. Nel diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2, anche in buon compenso metabolico, si osserva spesso una moderata elevazione delle VLDL e, meno costantemente, delle LDL, cui può associarsi una riduzione o all'opposto un aumento delle HDL (nei pazienti trattati con insulina), secondo il tipo della terapia antidiabetica (Fellin e Baroni, 1987). Nel diabete in cattivo compenso metabolico può invece essere presente un'elevazione cospicua delle VLDL e dei chilomicroni (Bagdade e al., 1967) con lattescenza del siero (lipemia diabetica). Il difetto metabolico primario responsabile del dismetabolismo glucidico è causa anche della dislipidemia come è stato dimostrato anni or sono nel diabete sperimentale da pancreasectomia nel cane (Fasoli e al., 1954). La carenza assoluta (nel diabete insulinodipendente) o relativa (nel diabete non insulinodipendente) di insulina comporta un aumento del flusso di acidi grassi liberi al fegato per disinibizione della lipasi ormono-sensibile del tessuto adiposo. L'aumentata disponibilità di acidi grassi può derivare anche, limitatamente al diabete di tipo 2, dall'attivazione della lipogenesi per l'iperinsulinizzazione epatica. All'aumento del substrato grasso, non controbilanciato da una adeguata stimolazione della betaossidazione (ad opera del glucagone), fa seguito un'accelerata produzione di trigliceridi e di VLDL (Brunzell, 1981). La rimozione delle VLDL è, d'altra parte, compromessa per un difetto della lipasi lipoproteica (che e' insulinosensibile) e, forse, anche per un'anomalia acquisita delTa loro costituzione (Dunn, 1982).

I1 difetto di rimozione delle lipoproteine ricche in trigliceridi puo' essere, soprattutto nel diabete di tipo 1 mal controllato, di gravità tale da influire anche sul catabolismo dei chilomicroni, risultandone in quadro da iperlipoproteinemia mista (fenotipo V). Gli stessi meccanismi che sono stati descritti essere operanti nell'ipertrigliceridemia secondaria all'obesità sono dunque in gioco anche nel determinismo delle alterazioni lipidemiche in corso di diabete (figura 17), anche se in quest'ultimo caso la situazione è più grave per la maggiore compromissione del metabolismo glucidico. All'ipertrigliceridemia si associa talvolta una modesta ipercolesterolemia, non dovuta all'aumento della concentrazione sierica delle VLDL (anche se in misura ridotta le VLDL contengono colesterolo e pertanto la loro elevazione puo' spiegare una modica ipercolesterolemia) ma ad un aumento delle LDL. Un difetto del catabolismo delle LDL, secondario alla glicosilazione non enzimatica dei residui lisinici dell'apo B ne è probabilmente la causa (Steinbrecher e al., 1984). Se l'anomalia lipoproteinemica fosse del tutto dipendente dal diabete ci si potrebbe attendere una sua regressione dopo adeguato controllo metabolico. Questo in effetti avviene nella maggior parte dei casi e, in generale, nel diabete ben controllato il quadro lipoproteinemico è normale. Tuttavia, gravi ipertrigliceridemie in diabetici in buon compenso metabolico o ipertrigliceridemie non responsive alla correzione del dismetabolismo glucidico sono di frequente riscontro nella pra tica clinica. In questi casi e' ipotizzabile che la condizione sia il risultato dell'associazione casuale del diabete con un'ipertrigliceridemia genetica o che sia la conseguenza clinica di una malattia che interessi contemporaneamente il metabolismo glucidico e quello lipidico. Il gene dell'insulina è situato sul braccio corto del cromosoma 11 e nella regione adiacente (verso l'estremità sono stati frequentemente osservati polimorfismi di lunghezza dovuti ad inserzioni o delezioni di sequenze di DNA. Un'aumentata prevalenza di inserzioni è stata riportata in pazienti con diabete non insulinodipendente e ipertrigliceridemia (Jowett e al., 1984) e questo puo' far sospettare che l'associazione del diabete con l'ipertrigliceridemia sia espressione, almeno in alcuni casi, di una malattia metabolica complessa di cui l'anomalia cromosomica e' in marker genetico. Sul piano clinico, la dislipidemia del diabete può essere del tutto asintomatica oppure manifestarsi con la xantomatosi eruttiva e gli altri segni della sindrome da iperchilomicronemia, in modo analogo a quello delle ipertrigliceridemie primitive. Il ruolo di essa nella patogenesi dell'aterosclerosi nel diabete non e' ancora stato chiarito, anche se non mancano dati suggestivi di in effetto proaterogeno.

Alcool

La tolleranza individualeale all'alcool varia considerevolmente, tuttavia l'iperlipidemia (nell'80% dei casi ipertrigliceridemia), è raramente associata

ad un moderato consumo di bevande alcooliche mentre è frequente nell'alcoolismo. L'etanolo, inibendo l'ossidazione degli acidi grassi (per il consumo del NAD ossidato durante l'ossidazione dell'etanolo ad acetaldeide) e stimolandone la sintesi epatica, provoca un aumento della secrezione di VLDL da parte del fegato. Quando il fenomeno assume un grande rilievo, con cospicua iperlipemia (fenotipo V) e, talora, xantoniatosi eruttiva, si ritiene che l'alcool renda manifesta un'anomalia congenita subclinica (Brunzell e Bierman, 1982). Anche se il consumo abituale di alcool comporta un aumento della concentrazione sierica di HDL, circa il 60% degli alcoolisti muore per infarto del miocardio. L'alcool non può dunque essere raccomandato nella profilassi dell'aterosclerosi anche per la frequenza con la quale determina eventi morbosi come la cirrosi epatica, la cardiomiopatia alcoolica e la pancreatite.

Uremia cronica

L'iperlipidemia è di frequente riscontro nell'uremico, anche se in trattamento dialitico e ne giustifica l'elevata mortalita' per aterosclerosi. Più spesso si presenta come ipertrigliceridemia e sembra dovuta ad un difetto della conversione delle VLDL in LDL con conseguente accumulo nel siero HDL sono in genere ridotte e ciò conferisce una maggiore potenzialità aterogena al quadro lipoproteinemico. I meccanismi patogenetici dell'iperlipidemia non sono stati del tutto chiariti. Sono state portate prove in favore dell'esistenza di un difetto della lipasi lipoproteica (Goldberg e al., 1973) e della lipasi epatica (Mordasini e al., 1977), non correggibile dal trattamento dialitico.

Disgammaglobulinemie

In pazienti con anormalita' delle gammaglobuline da cause diverse (mieloma multiplo, lupus eritematoso sistemico, macroglobulinemia, ecc.) sono state descritte ipertrigliceridemie da aumento del livello sierico di VLDL o, più raramente, di VLDL e chilomicroni. La causa è da ricercare nella formazione di complessi globuline-lipoproteine che compromettono il normale catabolismo delle lipoproteine. In rari casi sono state descritte paraproteine ad attivita' anticorpale inibente la lipasi lipoproteica (Riesen e Noseda, 1975; Beaumont e al .,1977).

Farmaci

Numerosi farmaci sono in grado di alterare l'assetto lipoproteinemico del siero (tabella 14). In genere l'iperlipidemia è di modesta entità, anche se, in casi isolati è possibile osservare a]terazioni di maggiore gravità. Come per

altre forme di iperlipoproteinemia secondaria, si ritiene che ciò sia dovuto al sommarsi dell'effetto proprio del farmaco con un' anomalia costituzionale del metabolismo lipidico. Tra i farmaci che più spesso danno luogo ad ipertrigliceridemia sono sicuramente da annoverare gli anticoncezionali estroprogestinici. I due componenti degli anticoncezionali orali hanno un diverso effetto sul metabolismo delle lipoproteine. Gli estrogeni aumentano la produzione delle VLDL e delle HDL mentre i progestinici riducono queste ultime (Nikkila e al., 1983). Ai diuretici e, in particolare ai tiazidici, numerose segnalazioni attribuiscono in effetto ipertrigliceridemizzante, cui può associarsi un aumento delle LDL. I diuretici inibiscono la fosfodiesterasi e perciò aumentano la concentrazione intracellulare di AMP ciclico. Ne consegue un'accelerazione della lipolisi nel tessuto adiposo periferico con un incremento della dismissione di acidi grassi liberi che fungono da substrato per la neosintesi epatica di trigliceridi (Mordasini e al., 1980). A risultati contrastanti hanno condotto gli studi sull'influenza dei betabloccanti sul metabolismo lipidico. In generale si può affermare che l'uso dei betabloccanti si accompagna ad un aumento delle VLDL e ad una dimininzione delle HDL con un'ampia variabilità di effetti a seconda del tipo del betabloccante, della dose, della durata della terapia e dalla presenza o meno di condizioni preesistenti che possono influire sul metabolismo lipoproteico. E' possibile che l'aumento dei trigliceridi che, solo occasionalmente raggiunge livelli patologici, consegna ad una accelerata resintesi epatica di grassi neutri per un aumento della lipolisi periferica. Quest'ultima potrebbe essere dovuta ad un'attivazione dei meccanismi lipoli tici indipendenti dalle catecolamine in risposta all'inibizione della lipolisi ca tecolamino-dipendente (Lohmann, 1981).

La diagnosi delle iperlipoproteinemie

Solo occasionalmente le iperlipoproteinemie danno luogo a manifestazioni cliniche suggestive del difetto metabolico. Xantomi, xantelasmi, arco corneale, coliche addominali e attacchi di pancreatite sono appannaggio delle forme più gravi di iperlipoproteinemia e impongono naturalmente l'esecuzione di esami di laboratorio mirati. Nella maggior parte dei casi l'iperlipoproteinemia è un riscontro casuale per l'osservazione di un siero lipemico o in occasione della determinazione di parametri lipidemici suggerita o meno dalla presenza di una familiarita' per le iperlipoproteinemie o dall'evidenza clinica di una cardiovasculopatia aterosclerotica.

Metodi di studio delle lipoproteine

La complessità delle molecole lipoproteiche non permette una loro misura diretta se non con costose metodiche (ultracentrifingazione analitica o zonale, cromatografia su colonna o in fase liquida ecc.), non proponibili certo per l'attivita' diagnostica usuale. L'elettroforesi su vari supporti (Fasoli, 1952), che ha un valore storico per il fatto di essere stata usata per la classificazione delle dislipoproteinemie, è attualmente usata solo per problemi diagnostici particolari. I tentativi di trasformare i dati qualitativi da essa forniti in dati quantitativi sono risultati insoddisfacenti (Fasoli e al., 1978). Il problema della quantizzazione delle lipoproteine è stato nella pratica aggirato attraverso la determinazione di una componente, in genere colesterolo, delle frazioni lipoproteiche separate con ultracentrifugazione preparativa o, più spesso, con metodi di precipitazione selettiva in soluzioni polianioniche. Comunemente si ricorre alla precipitazione delle lipoproteine contenenti apoproteina B (VLDL, LDL e Lp(a)) e al dosaggio del colesterolo nel soprana tante (I-IDL). La quota di colesterolo veicolata dalle altre frazioni viene stimata per differenza applicando la formula di Friedewald, basata essenzialmente sulla stima del colesterolo VLDL che risulta essere uguale a 1/5 dei trigliceridi totali del siero (Friedewald e al., 1972). Di recente sono stati resi disponibili metodi di precipitazione selettiva delle VLDL c delle LDL che permettono una valutazione diretta del colesterolo contenuto nelle tre frazioni lipoproteiche principali. L'estrapolazione del dato di concentrazione di colesterolo lipoproteico alla concentrazione delle lipoproteine nel siero non è comunque possibile a meno che non si presupponga una costanza di composizione delle particelle lipoproteiche. Ma questo non è vero, anzi, la costituzione chimica delle lipoproteine è piuttosto variabile in condizioni di normolipidemia e lo diventa ancora di più nelle sitmazioni patologiche (tabella 4). Solo con la contemporanea determinazione di tutte le componenti lipidiche e proteiche delle particelle si

può ottenere una stima attendibile della concentrazione sierica delle lipoproteine, ma questo è evidentemente troppo indaginoso. Del resto una considerevole esperienza ha confermato l'utilitàdel dosaggio del colesterolo lipoproteico nella diagnostica delle anomalie lipoproteinemiche e nella valutazione del rischio coronarico (Castelli e al., 1977; Miller e al., 1977). L'introduzione nella pratica diagnostica di metodi immunometrici (immunodiffusione radiale, immunoturbidimetria, laser-nefelometria, immunoelettroforesi, radioimmunologia) e non immunometrici (elettroforesi su gel di poliacrilamide, focalizzazione isoelettrica e successiva densitometria) per la determinazione delle apoproteine, ha aperto nuove strade per la stima delle lipoproteine e, probabilmente, per una più accurata valutazione del rischio cardiovascolare (Avogaro e al., 1978; De Backer e al., 1982).

L'approccio diagnostico alle iperlipoproteiflemie

La normalità della colesterolemia e della trigliceridemia non indica con certezza la normalità del quadro lipoproteinemico. In effetti, un colesterolo normale può coesistere sia con un'iperalfalipoproteinemia, sia, all'opposto, con un ipoalfalipoproteinemia. Il problema è facilmente superabile con la semplice aggiunta della determinazione del colesterolo HDL ai comuni esami lipidemici. Colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi permettono, in generale, di porre diagnosi sufficientemente precisa delle più comuni ipercolesterolemie (figura 18). L'ipercolesterolemia isolata è sempre indicati-

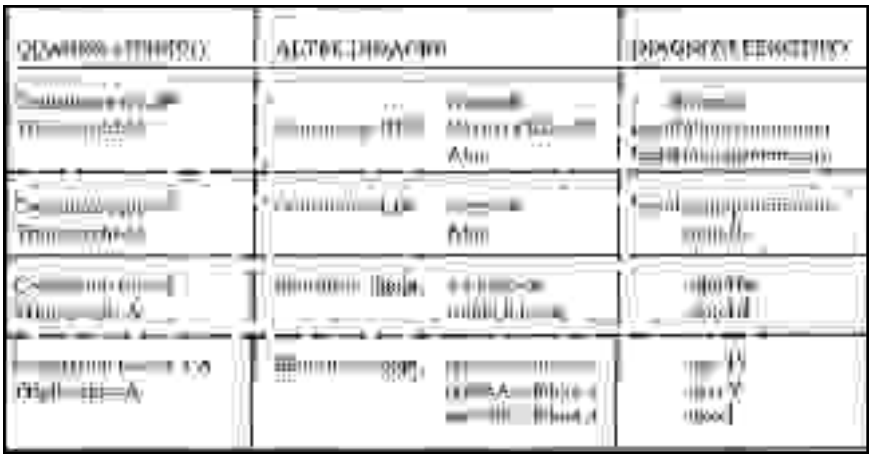


Tabella 18. Schema di flusso diagnosticoper iperlipoproteinemie primitive e secon - darie. La diagnosi di fenotipo è efettuabile sulla base dei dati della colesterolemia totale, della colesterolemia HDL e della trigliceridemia. (Nell'ipertrigliceridemia associata ad ipercolesterolemia e nell'ipertrigliceridemia isolata grave può essere necessario il ricorso all'elettroforesi o ad altre metodiche di separazione delle lipoproteine). A=aumentato; N=normale.

va di iperlipoproteinemia di tipo IIa e solo quando i valori di colesterolo sono appena modicamente aumentati può porsi il sospetto di iperalfalipoproteinemia. In presenza di un'elevazione contemporanea del colesterolo e dei trigliceridi puo' sorgere il problema di attribuizione dell'alterazione lipoproteinemica al fenotipo IIb o al fenotipo III. Qmest'ultimo è piuttosto raro; in ogni caso, la semplice esecuzione di un'elettroforesi sarà in grado di dirimere il dubbio mostrando una larga banda beta nel caso di tipo III o un aumento contemperaneo delle bande beta e pre-beta nel caso di tipo II b. Qualche problema puo' essere posto dalla diagnosi differenziale delle varie forme di ipertrigliceridemia (figura 18). Questo riguarda in particolare la differenziazione del fenotipo IV dal fenotipo V. Trigliceridi molto elevati (superiori a 1 g / dl) sono suggestivi della presenza di chilemicronemia (fenotipo V) che potrà essere messa in evidenza semplicemente lasciando decantare il siero per qualche ora (i chilomicroni si dispongono spontaneamente alla superficie) o eseguendo un'elettroforesi delle lipopreteine. Con lo stesso sistema si giunge alla diagnosi di iperlipoproteinemia di tipo I che comunque si deve sospettare solo per valori estremamente alti di trigliceridi. La definizione di fenotipo dell'iperlipoproteinemia non conclude l'iter diagnostico. Il primo quesito a cui si deve rispondere riguarda la primitività o meno dell'anomalia. E' necessario escludere, con gli strumenti diagnostici adeguati, almeno le più comuni forme morbose a cui l'iperlipoproteinemia può essere secondaria e intraprendere un' accurata indagine familiare, utile, oltre che per la definiziene diagnostica, anche per l'eventuale individuazione di altri portatori dell'anomalia lipopreteinemica.

La diagnosi dell'iperlipoproteinemia primitiva

Se la definizione fenotipica dell'anomalia lipopreteinemica è in genere abbastanza agevole, la diagnosi della malattia genetica può essere piuttosto difficoltosa soprattutto perchè, con poche eccezioni, il quadro I ipoproteinemico non identifica la malattia di base. Infatti, con l'esclusione dell'iperlipidemia combinata (fenotipo IIb) che è pressoche' costantemente espressione fenotipica dell'iperlipidemia familiare a fenotipi multipli e del tipo III dovuto alla disbetalipoproteinemia familiare, le altre iperlipopro teinemie (fenotipi IV, V, I, e Ila) possono essere dovute a malattie congenite differenti. Lo studio delle caratteristiche cliniche delle varie situazioni morbose, l'indagine familiare (inclusiva della valutazione della penetranza e delle modalita' di trasmissione del carattere) ed esami specifici (determinazione delle apoproteine, studio dell'attività recetteriale per l'apo B su cellule isolate, dosaggio della lipasi lipoproteica) diventano indispensabili per una corretta diagnosi (figura 19).

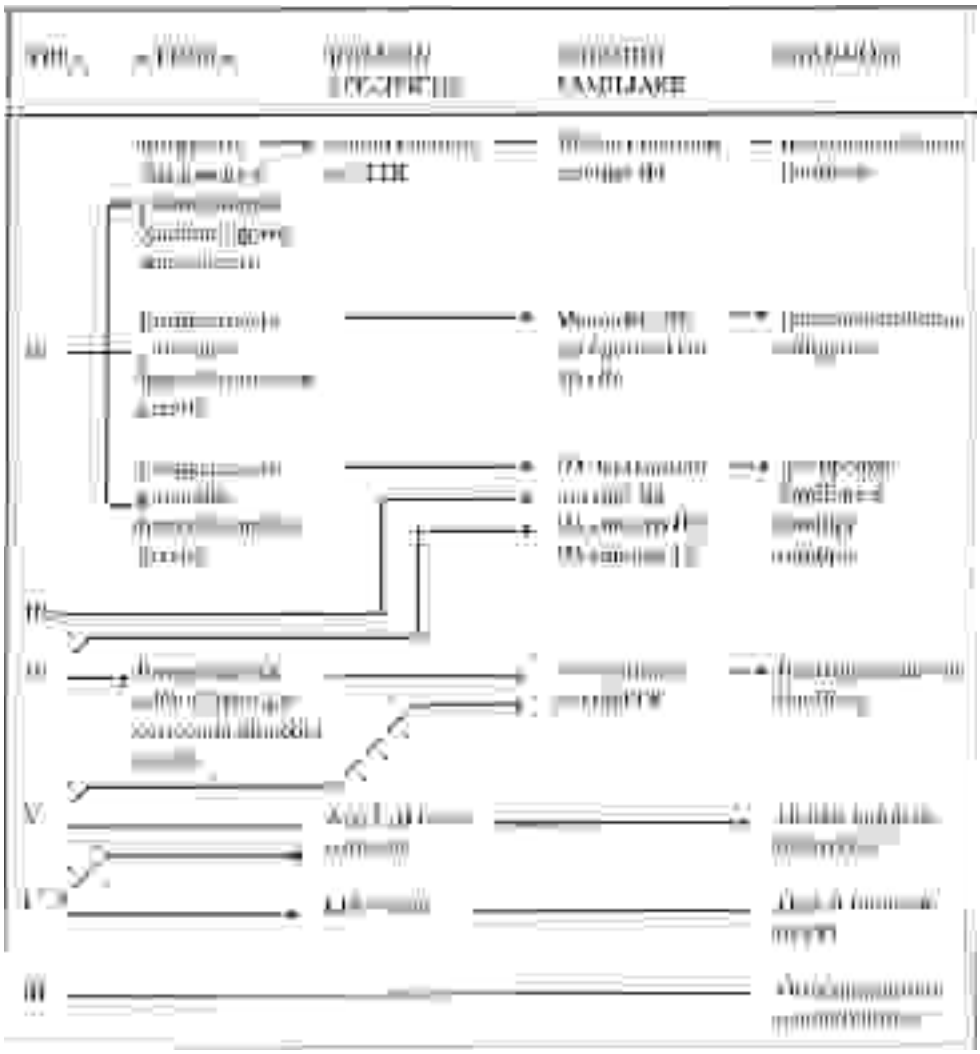


Figura 19. Schema di flusso diagnostico delle ipelipoproteinemie primitive. Le caratteristiche cliniche e la gravità dell'anomalia lipoproteinemica e l'indagine familiare permettono in genere la diagnosi di malattia primaria.

La terapia delle iperlipoproteinemie

Le stesse modalità terapetitiche delle iperlipoproteinemie primitive devono essere applicate alle forme secondarie qualora la correzione o l'eli minazione del fattore causale non sia seguito da un soddisfacente controllo dell'anomalia lipoproteinemica.

Dieta

Il primo approccio terapeutico al paziente dislipidemico deve essere di tipo dietetico. Un'alimentazione appropriata è spesso sufficiente a far regredire le alterazioni lipoproteinemiche minori e ad incidere sostanzialmente su quelle di maggiore gravità. Ambedue gli aspetti della dieta, quello quantitativo e quello qualitativo, devono essere presi in considerazione; il primo naturalmente è di estrema importanza nei soggetti in sovrappeso nei quali è indicato anche un incremento dell'attivita' fisica giornaliera. Limitatamente ai pazienti ipertrigliceridemici è d'obbligo l'astensione dall'uso di bevande alcooliche. Pochi principi generali sono validi nella terapia dietetica delle iperlipoproteinemie più comuni (tabella 18). Almeno nella popolazione italiana l'applicazione di una dieta ipolipidemizzante non pone particolari problemi perchè non si discosta in

- Riduzione dell' apporto energetico totale nei soggetti in sovrappeso
- Riduziione dei grassi totali della dieta a meno del 30% dell'energia totale
- Riduzione dell'apporto di acidi grassi saturi (alimenti di origine animale, olii idrogenati ed alcuni prodotti vegetali) a meno del 10% dell'energia totale
- Incoraggiare il consumo di acido oleico e linoleico
- Incoraggiare l'uso di carboidrati complessi
- Aumentare il consumo di frutta, vegetali e legumi
- Moderare l'apporto di sale

Tabella 18. Raccomandazioni dietetiche (European Atherosclerosis Society, 1986).

maniera netta dalle abitudini alimentari, particolarmente nelle regioni meridionali. Questo è un indubbio vantaggio per una buona aderenza al programma dietetico proposto; tuttavia, la relativa modestia delle variazioni introdotte fa si che 1'effetto terapeutico evocato non sia, in generale, particolarmente brillante.

Carboidrati

Gli stretti rapporti tra metabolismo dei trigliceridi e dei glucidi e l'osservazione relativamente frequente di una associazione tra ipertrigliceridemia e ridotta tolleranza glucidica hanno suggerito l'uso di diete ipoglucidiche (carboidrati inferiori al 40% delle calorie totali) nella terapia delle iperlipoproteinemie di tipo IV e V. Ferma restando la validità di una restrizione degli zuccheri semplici, la riduzione globale dell'apporto dei carboidrati non sembra indispensabile. Un soddifacente effetto ipotrigliceridemizzante si ottiene in genere con una dieta a basso contenuto in grassi saturi che presenta il duplice vantaggio di determinare anche una riduzione della concentrazione sierica del colesterolo e delle LDL (Sommariva e al., 1978) e di unificare il modello dietetico utilizzabile per le dislipoproteinemie piu' comuni (tipo IV e II).

Grassi

La riduzione dell'apporto di colesterolo a meno di 300mg al giorno e della quota lipidica a meno del 30% delle calorie totali rappresenta il cardine dell'intervento dietologico nelle iperlipoproteinemie. La drastica restrizione dell'apporto di grassi è l'unica forma di terapia applicabile nelle rare iperlipoproteinemie di tipo I. Poichè molti pazienti con tale anomalia non sono obesi, la riduzione dei grassi alimentari deve essere compensata da un adeguato aumento dell'apporto di proteine e di carboidrati. L'aumento di questi ultimi può tuttavia risultare in un aumento della produzione epatica di VLDL, vanificando, almeno in parte, l'effetto terapeutico ottenuto con la restrizione dei grassi. Al fine di migliorare la risposta terapeutica senza eccedere nei carboidrati può essere opportuno somministrare parte delle calorie sotto forma di trigliceridi a catena media. Questi infatti vengono assorbiti direttamente nella circolazione portale e la loro idrolisi non e dipendente dalla lipasi lipoproteica (Nikkila, 1983). I grassi che devono essere più penalizzati sono quelli saturi (prodotti animali come latte intero, latticini, burro, carni grasse, insaccati ecc.) mentre si deve dare la preferenza a quelli insaturi ricorrendo all'uso di oliil vegetali crudi (di soia o di mais ricchi in poliinsaturi e di oliva ricco in monoinsaturi) per il condimento dei cibi. Tramontati ormai i modelli dietetici che prevedono un aumento dell'apporto di acidi grassi poliinsaturi in modo da raggiungere un rapporto tra poliinsaturi e saturi maggiore di 1,5, l'attuale orientamento è verso diete più bilanciate con un rapporto poliinsaturi/saturi di 1 o piu' basso, ottenibile con l'uso di olio di oliva (Scandiani e al., 1987). Da osservazioni epidemiologiche condotte su Eschimesi deriva un altro importante provvedirncnto alimentare che riguarda 1'uso degli acidi grassi poliinsaturi. Si tratta degli acidi grassi di tipo omega-3 (in particolare acido eicosapentaenoico) di cui sono ricchi i pesci. L'aggiunta di olio di pesce alla dieta di pazienti iperlipidemici comporta una diminuzione del colesterolo VLDL e LDL (lllingworth e al., 1984) e dell'aggregabilità delle piastrine (Sanders e al., 1983).

Proteine

Anche il terzo costituente nutrizionale della dieta sembra avere influenza sui livelli lipoproteinemici. Nei soggetti ad alimentazione esclusivamente vegetariana i livelli sierici di colesterolo totale e di colesterolo LDL sono sensibilmente inferiori a quelli delle popolazioni ad alimentazione mista (Sacks cal., 1975). Naturalmente questo non indica che le proteine vegetali siano di per se' dotate di un effetto ipocolesterolemizzante. Infatti la dieta ricca in alimenti di origine vegetale comporta in genere una diminuzione dell'assunzione dei grassi saturi ed un aumento dell'apporto di carboidrati e di fibre alimentari. Tuttavia, rigorosi studi controllati hanno dimostrato che la completa (Sirtori e al., 1977) o parziale (Sommariva e al., 1985) sostituzione delle proteine animali con proteine vegetali determina una riduzione del livello plasmatico delle LDL, probabilmente per un'accelerazione del loro catabolismo (Lovati cal., 1985).

Fibre alimentari

Alla componente non digeribile degli alimenti vegetali (cellulose, emicellulose, pectine, lignina, mucillagini e gomme) viene attribuita, seppure con qualche dubbio, un'azione ipolipidemizzante. Questa consiste principalmente in una riduzione della concentrazione sierica del colesterolo LDL, probabilmente per effetto sul tempo di transito intestinale e sulla velocità di assorbimento dei nutrienti, o per interferenza con i processi digestivi o con la circolazione entero-epatica dei sali biliari (Goldberg e Schonfeld, 1985).

Terapia farmacologica

Anche una dieta ben impostata e ben seguita può fallire l'obiettivo del raggiungimento di livelli lipidemici che comportino il minore rischio cardiovascolare. Ciò del resto è atteso soprattutto nelle più gravi forme di dislipidemia di origine genetica in cui la dieta anche se adeguata incide poco sul difetto metabolico di base. L'insuccesso della dieta impone il ricorso a farmaci ipolipidernizzanti che non devono sostituire la dieta, ma aggiungersi ad essa in modo da sfruttare l'azione additiva delle due modalità terapeutiche. La scelta del trattamento farmacologico pone problemi che riguardano l'efficacia del farmaco e la sua tolleranza a breve e a lungo termine. Quest'ultimo aspetto è di particolare importanza in considerazione del fatto che, trattandosi di anomalie metaboliche su base genetica, la terapia ipolipidemizzante non ha un termine. Gli effetti del trattamento persistono fintanto che la terapia viene continuata e regrediscono prontamente, talora con un fenomeno di rimbalzo, con la sospensione di questa. Non sono pertanto mai consigliabili cicli terapeutici più o meno lunghi, intervallati da periodi di sospensione. Il

problema degli effetti collaterali tardivi della terapia ipolipidemizzante sono tanto più importanti quanto più precoce è l'inizio del trattamento che, in alcune forme, per esempio l'ipercolesterolemia familiare, deve cominciare in età pediatrica. L'enorme esperienza accumolata nel corso degli anni su decine di migliaia di pazienti, permette comunque di concludere con ragionevole sicurezza che il rapporto tra i costi, in termini di pericolosità, e i benefici della terapia ipolipidemizzante fa pendere la bilancia verso un atteggiamento terapeutico aggressivo. Anche se l'incidenza dei fenorneni indesiderati in corso di terapia con i farmaci commercialmente disponibili è complessivamente bassa, è opportuno, come del resto per tutti i trattamenti cronici, un controllo periodico del paziente (ogni 2-4 mesi) sia per valutare l'efficacia terapeutica, sia per sorvegliare l'emergenza di segni di tossicità.

La scelta del farmaco

La disponibilità di farmaci attivi sul metabolismo lipoproteinemico è ampia (tabella 19). Alcuni farmaci (resine a scambio ionico, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, probucoll, neomicina, destrotiroxina, pantetina e acido idrossimetilglutarico) interferiscono pressoché csclusivamente con il metabolismo del colesterolo e trovano pertanto indicazione negli stati ipercolesterolemici. Altri (acido nicotinico e derivati, clofibrato e derivati, tiadenolo e benfluorex) hanno un'azione più vasta che cornprende anche il metabolismo dei trigliceridi e sono perciò indicati nelle terapie delle dislipidemie più comuni, siano esse caratterizzate da un'elevazione isolata della colesterolemia o della trigliceridemia o da entrambe (Assmann, 1982; Brown e Goldstein, 1987).

L'associazione farmacologica

I farmaci ipolipidemizzanti disponibili permettono nella maggioranza dei casi un agevole controllo degli stati iperlipoproteinemici. Tuttavia, alcune forme di grave ipercolesterolemia familiare rispondono in modo insufficiente al trattamento. In questi casi è indicato un tentativo di associazione di più farmaci ipolipidemizzanti sfruttandone il diverso meccanismo di azione in modo da ottenere un effetto terapetitico additivo. L'associazione più razionale è quella che prevede l'uso combinato di una resina a scambio ionico (colestiramina o colestipol) e di un farmaco assorbibile (un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi, un derivato del clofibrato, l'acido nicotinico o un suo derivato, il probucol). Con l'associazione farmacologiica si possono ottenere riduzioni della colesterolemia anche stiperiori al 40-50% (Brown e Goldstein, 1987).

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Tabella 19. I principali farmaci ipolipidemizzanti

Altre modalità terapeutiche

Se anche la terapia farmacologica associata fallisce l'obiettivo possono essere presi in considerazione tipi di trattamento più aggressivo. La loro applicazione deve essere attentamente valutata per l'alto costo economico e per i rischi e la possibile insorgenza di effetti collaterali. Tra queste metodiche, da riservare alle gravi ipercolesterolemie, si possono ricordare la plasmaferesi periodica (sostituzione ogni 7-14 giorni del plasma del paziente con una soluzione proteica artificiale priva di colesterolo), la LDL aferesi periodica (rimozione delle LDL dal plasma con metodi di immunoadsorbimento, di filtrazione o di precipitazione), il by pass ileale parziale (esclusione al transito del terzo distale dell'ileo), l'anastomosi porto-cava ed il trapianto di fegato (Brown e Goldstein, 1987).

Le ipolipoproteinemie

Le anomalie del metabolismo lipidico non si limitano all'aumento patologico delle lipoproteine plasmatiche ma comprendono anche una serie di difetti metabolici che comportano una riduzione più o meno marcata di alcune classi lipoproteiche. Anche se più rare delle iperlipoproteinemie e quindi di minore rilevanza clinica, queste situazioni meritano comunque una descrizione per l'interesse che rivestono ai fini di una più completa comprensione dei meccanismi di regolazione metabolica e della funzione biologica delle lipoproteine plasmatiche. Le ipolipoproteinemie, al pari delle forme iperlipoproteinemiche, si possono distinguere in due gruppi principali. Possono rappresentare infatti un aspetto di altre condizioni morbose (forme secondarie) o essere espressione di un difetto genetico primario. Per alcune di esse le caratteristiche etiopatogenetiche e le manifestazioni cliniche sono discretamente conosciute, per altre, di estrema rarità, le conoscenze sono ancora piuttosto incomplete. Ai fini descrittivi è conveniente soddividere le ipolipidemie primitive e secondarie in due grandi gruppi in base al difetto prevalente anche se, per il complicato intreccio metabolico tra le varie classi lipoproteiche, le alterazioni di una classe lipoproteica finiscono per interessare in varia misura anche le altre classi.

Le anomalie primitive delle lipoproteine a bassa densità

Sono state descritte tre forme di alterazioni lipidemiche che interessano le frazioni a bassa densità (chilomicroni, VLDL e LDL) accumunate da un difetto di prodozione dell'apo B (tabella 20).

Abetalipoproteinemia familiare

Questa malattia, descritta per la prima volta da Bassen e Kornzweig (1950), è caratterizzata da una marcata riduzione del colesterolo e dei trigliceridi plasmatici per una mutazione genetica, trasmissibile come cara ttere autosomico recessivo, che comporta un difetto della produzione delle apo B-48 e B-100 da parte, rispettivamente, degli enterociti e degli epatociti. Ciò determina un grave disturbo del trasporto dei grassi e delle vitamine liposolubili, ciò si deve a una sintomatologia clinica caratterizzata da retinite pigmentosa, manifestazioni neorologiche da demielinizzazione simili all'atassia di Friedreich, acantocitosi, sindrome da malassorbimento e steatosi epatica. il preciso difetto genetico, responsabile dell'abetalipoproteinemia, non è noto. Il gene per l'apo B e i livelli di RNA messaggero sono normali mentre il

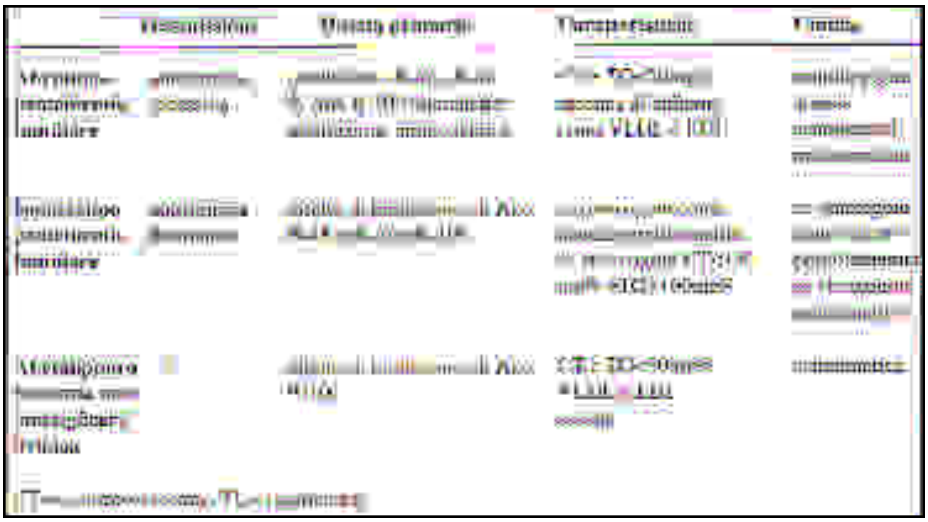


Tabella 20. Le ipobetalipoproteinemie familiari.

contenuto intracellulare di apo B è aumentato. Si postula pertanto che l'anomalia sia rappresentata da un difetto di secrezione o di assemblaggio delle lipoproteine ricche in trigliceridi per un'alterata composizione dell'apoproteina, forse per la sostituzione di un aminoacido. Le apo B e, per ragioni non ancora chiarite, l'apo C-III sono assenti dal plasma. Chilomicroni, VLDL e LDL non sono dimostrabili e il poco colesterolo del siero è trasportato dalle HDL che sono comunque diminuite e presentano alterazioni strutturali, tra cui una anomala ricchezza in apo E. Ciò consente il trasporto del colesterolo alle cellule periferiche che sono in grado di captare le HDL tramite il recettore B,E. La steatosi epatica e l'accumulo dei grassi negli enterociti sono spiegati dalla incapacità a formare chilomicroni e VLDL, mentre al mancato assorbimento delle vitamine liposolubili, in particolare della vitamina E viene attribuita l'alterazione neuromuscolare e retinica. L'acantocitosi è secondaria all'alterata composizione dei lipidi della membrana del globulo rosso (Herbert e al., 1983).

Ipobetalipoproteinemia familiare

Si trasmette come carattere autosomico dominante e può perciò manifestarsi in forma omozigote o eterozigote. E' dovota ad un difetto completo (nell'omozigote) o parziale (nell'eterozigote) di produzione delle apo B-48 e B-100 probabilmente per un errore nella traduzione dell'informazione genetica. II gene che codifica per l'apo B è infatti normale mentre sono diminuiti i livelli di RNA messaggero e di apo B. I pazienti omozigoti non sono

differenziabili dai portatori di abetalipoproteinemia se non attraverso l'indagine familiare che dimostrerà nell'abetalipoproteinemico una pressochè completa normalità del quadro lipoproteinemico nei genitori e nell'ipobetalipoproteinemico omozigote bassi livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL in ambedue i genitori. La forma eterozigote è praticamente priva di sintomatologia clinica. L'unico dato di rilievo sembra essere rappresentato da una particolarmente bassa incidenza di lesioni aterosclerotiche che conferisce all'anomalia la definizione poco scientifica di sindrome della longevità. La diagnosi dei rari casi di omozigozia si basa sui dati clinici e laboratoristici già decritti per 1'abetalipoproteinemia familiare. I pazienti portatori della forma eterozigote presentano una riduzione della colesterolemia totale (con valori oscillanti tra 50 e 150 mg/dl) e della trigliceridemia (<100 mg/dl) per una diminuzione delle VLDL e delle LDL. Il colesterolo HDL è normale (Herbert e al., 1983).

Abetalipoproteinemia normotrigliceridemica

E'una rarissima anomalia recentemente descritta, caratterizzata da un difetto isolato della produzione epatica di apo B-100 che comporta una virtuale assenza dal plasma di VLDL e LDL. La sintesi intestinale di apo B-48 è normalmente presente suggerendo un difetto post-traduzionale, dato che lo stesso gene codifica per l'apo B-100 e B-48. L'assorbimento intestinale dei grassi da prodozione e secrezione dei chilomicroni sono normali. Nell'unico caso sinora descritto la concentrazione del colesterolo totale e dei trigliceridi nel siero a digiuno è estremamente bassa (circa 30 mg/dl). L'apo B-100 è naturalmente assente mentre la B-48 è immunologicamente dimostrabile. Non si conoscono le modalità di trasmissione (Herbert e al., 1983).

Le anomalie primitive delle lipoproteine ad alta densità

Anche queste situazioni sono piuttosto rare. Si riconoscono due forme principali e alcune forme minori di scarsa rilevanza clinica ma di sicuro interesse fisiopatologico cui è opportuno aggiungere, per motivi espositivi, il deficit di lecitina-colesterol-aciltransferasi (LCAT) anche so in quest'ultimo caso l'anomalia delle HDL è secondaria ad un difetto enzimatico (tabella 21).

Analfalipoproteina familiare o Malattia di Tangier

E' stata descritta per la prima volta nel 1961 e prende il suo nome dall'isola atlantica in cui e' stato riscontrato il primo caso. Si trasmette come carattere autosomico recessivo ed è caratterizzata da ipertrofia tonsillare (tonsille giallo-arancio), splenomegalia e neuropatia periferica per accumolo di esteri del colesterolo nei macrofagi e nelle cellule di Schwann. Il quadro lipidemico

Tabella 21. Le ipoalfalipoproteinemie familiari.

è tipicamente rappresentato da bassi livelli di colesterolo totale (<100 mg / dl) e da livelli di trigliceridi normali o lievemente aumentati. Il colesterolo HDL e le apo A-I e A-Il sono pressoche' assenti (Herbert e al., 1983). Modesti quantitativi di apo A-I, soprattutto nelle sue isoforme più basiche (proapoproteine), sono riscontrabili nella frazione di plasma in cui le lipoproteine sono di norma assenti (densità>1 .21). E' probabile che il difetto primario risieda in un'anomalia strutturale delle apo A che comporta un'accelerazione

del loro catabolismo (Gordon e al., 1983). La deposizione di esteri del colesterolo nei macrofagi deve essere considerata una conseguenza diretta della carenza di HDL a dimostrazione del ruolo di queste lipoproteine nel trasporto inverso del colesterolo. Contrariamente all'atteso, l'incidenza di manifestazioni cliniche da aterosclerosi non risulta aumentata, anche se in alcuni casi sono state descritte lesioni ateromasiche.

Ipoalfalipoproteinemia familiare

Contrariamente alla Malattia di Tangier, l'ipoalfalipoproteinemia familiare è caratterizzata da una elevata incidenza di cardiopatia ischemica (Vergani e a!., 1981). Si trasmette come carattere autosomico dominante. I livelli di colesterolo e trigliceridi sono normali e l'unica anomalia è rappresentata da una diminuzione del colesterolo HDL (concentrazione media 25 mg/dl) e dell'apo A-I. E' probabile che i ridotti livelli di colesterolo HDL siano imputabili ad un accelerato catabolismo dell'apo A-I (Brewer e al., 1987).

Deficit familiare di HDL con xantomatosi planare

Questa forma è stata descritta in una donna che presentava una xantomatosi planare diffusa, opacità corneali ed epatosplenomegalia. Il quadro lipoproteinemico differisce da quello della Malattia di Tangier per la presenza di elevati livelli di lipoproteine a densità intermedia che si associano alla virtuale assenza di HDL. La natura del difetto e le modalità di trasmissione non sono chiaramente definite (Herbert e al., 1983).

Varianti strutturali dell'apoproteina A-I

Si tratta di un gruppo eterogeneo di disordini alcuni dei quali caratterizzati da una diminuzione della concentrazione sierica del colesterolo HDL (Apo A-I Milano) e/o dell'apo A-I. Le loro caratteristiche salienti sono riassunte nella tabella 21 (Assmann, 1982; Herbert e al., 1983).

Deficit familiare di lecitina-colesterolo-acil-transferasi

La deficienza familiare della LCAT si trasmette come carattere autosomico recessivo e si manifesta clinicamente con opacità corneali, anemia, proteinuria e insufficienza renale. Il livello sierico di colesterolo e di trigliceridi è alto o normale mentre il colesterolo esterificato è invariabilmente basso (meno del 10% del colesterolo totale). Le HDL sono diminuite e di struttura atipica che ricorda le HDL immature a forma lamellare. Anche le VLDL e le LDL hanno caratteristiche anomale. Pur in presenza di ipertrigliceridemia, manca una banda prebeta all'elettroforesi e le VLDL isolate con ultracentrifugazio-

ne preparativa migrano in posizione beta. La frazione LDL dal canto suo contiene una lipoproteina con struttura simile a quella della LP-X, cioè della Lipoproteina che si ritrova nel plasma in condizioni di colestasi (ricca in colesterolo non esterificato e fosfatidilcolina, contenente albumina e con struttura a dischi con tendenza all'impilamento). Nel midollo osseo e nei glomeruli renali sono presenti cellule schiumose e gli eritrociti hanno un aspetto a bersaglio e contengono abnormi quantità di colesterolo libero e fosfolipidi. L'attività della LCAT è virtualmente assente dal plasma, anche se in alcuni casi la proteina enzimatica è stata dimostrata con tecniche immunochimiche. La causa della malattia risiede in una mutazione del gene codificante la LCAT sul cromosoma 16 che può comportare o un difetto di produzione della proteina enzimatica o la produzione e la secrezione di un enzima inattivo. L'assenza di una efficiente attività enzimatica determina un accumulo di colesterolo non esterificato ed i fosfatidilcolina nei tessuti cui consegue un danno funzionale (Glomset e al., 1983).

Le ipo1ipoproteinemie secondarie

Al pari delle forme primitive, le ipolipoproteinemie secondarie possono essere classificate in ipobeta o ipoalfalipoproteinemie a seconda dell'anomalia lipoproteinemica prevalente. Sotto un profilo strettamente biochimico non sono distinguibili dalle forme primitive. Le cause sono molteplici e sono elencate nella tabella 22. Come si può facilmente osservare alcune malattie possono dare sia ipobeta sia ipoalfalipoproteinemia, talora contemporaneamente.

La diagnosi delle ipolipoproteinemie secondarie

Le manifestazioni cliniche delle ipobetalipoproteinemie (tabella 20) e delle ipoalfalipoproteinemie (tabella 21) sintomatiche sono in genere sufficienti a porre il sospetto dell'anomalia lipoproteinemica che verrà convalidato dall'analisi del quadro lipidico e lipoproteinemico (figura 20). Per la deficienza familiare di LCAT, altamente suggestivo è il riscontro di bassi livelli sierici di colesterolo esterificato. La determinazione dell'attività finitivo. La diagnosi delle varianti strutturali dell'apoproteina A-I si avvale principalmente dello studio dell'apoproteina mediante focalizzazione isoelettrica in presenza di valori di colesterolo HDL tendenzialmente bassi. La differenziazione delle forme secondarie, in genere meno gravi, da quelle primitive è abbastanza agevole per la presenza dei sintomi tipici riferibili alla malattia primaria e per la negatività dell'indagine familiare.

Tabella 22. Le ipolipoproteinemie secondarie.

Quadro lipidico	Quadro lipoproteico	Malattia genetica
Colesterolo tot.=R Trigliceridi=R	LDL=Assenti VLDL=Assenti	Abetalipoproteinemia Ipobetalipoproteinemia omozigote
	LDL=Ridotte VLDL=Ridotte	Ipobetalipoproteinemia eterozigote
	LDL=Assenti VLDL=Ridotte Chilom.dopo pasto	Abetalipoproteinemia normotrigliceridemica
Colesterolo tot.=R Trigliceridi=A	HDL=Basse	Malattia di Tangier
	HDL=Atipiche	Deficienza familiare di LCAT
Colesterolo tot.=N Trigliceridi=N o A	HDL=Basse	Ipoalfalipoproteinemia familiare Malattia dell'occhio di pesce Deficit di HDL con xantomatosi planare Varianti strutturali dell'Apo A-I

Figura 20. Schema di flusso diagnostico per le ipolipoproteinemie. I difeti a carico delle lipoproteine contenenti apoproteina B (chilomicroni. VLDL e LDL) sono facilmente ricosnoscibili dalla misura del colesterolo lipoproteico. La dia - gnosi dei difetti delle HDL necessita della misura del colesterolo HDL e dell'ese - cuzione di esami specifici (attività della LCAT o l'analisi dell'apoproteina A). R=Ridotto; A=Aumento.

Bibliografia

Anitschkow N. In Cowdry E.V.(Ed): Arteriosclerosis. New York. Mac Millan, 1933, p 271

Aschoff L. (Ed): Lectures in Pathology. New York. Hoeber, 1924

Assmann G. (Ed): Lipid metabolism and atherosclerosis. Stuttgart Schattauer Verlag GmbH, 1982

Avogaro P.: Aterogenesi: lipotesi lipidica. Rass. Clin. Scient. 53:50.1987

Avogaro P., Bittolo Bon G., Cazzolato G., Quinci GB., Bcelussi F.: Plasma levels of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in human atherosclerosis. Artery 4:385,1978

Bagdade J.D., Porte D.Jr., Bierman E.L.: Diabetic lipemia. A form of acquired fat-induced lipemia. N. Eng]. J. Med. 276:427,1967

Bassen F.A., Kornzweig A.L.: Malformation of the erithrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. Blood 5:381,1950

Beaumont J.L., Berard M., Antonucci A., Deplanque B., Vranckx R.: Inhibition of lipoprotein lipase activity by a monoclonal immunoglobulin in autoimmune hyperlipidemia. Atherosclerosis 26:67,1977

Beaumont J.L., Carlson L.A.. Cooper G.R., Fejfar Z., Fredrickson D.S., Stratter T.: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. V HO Bull. 43:891,1970

Berg K., Dahlen G., Borresen A.L.: Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters, and a family history of coronary heart disease in middle-aged males. Clin. Genet. 16:347,1979

Bierman E.L.: Relationship of hypertriglyceridemia to atherosclerosis. Summ ary of a workshop. In: Lippel K., Tyroler H., Eder H., Gotto A.M.Jr., Vahouny G. (Eds): Atherosclerosis. Arteriosclerosis 1:406,1981

Binda G., Salteri F., Fasoli A.: Osservazioni sul comportamento delle frazioni lipidiche e lipoproteiche del siero nell'obesita'. Boll. Soc. It. Biol. Sper. 35:1234,1959

Brewer H.B.Jr, Gregg R.E., Law S.W., Hoeg J.M., Zech L.A.:Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. In: Paoletti R., Kritchewsky D.,Holmes W.L. (Eds): Drugs Affecting Lipid Metabolism. Berlin, Heidelberg, New York. Springer-Verlag, 1987, p 236

Brown M.S. Goldstein J.L.:Recettori delle LDL, colesterolo e aterosclerosi. Le Scienze 34:52,1985

Brown M.S., Goldstein J.L.: Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. J. Clin. Invest. 72:743,1983

Brown M.S., Goldstein J.L.: A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232:34,1986

Brown M.S., Goldstein J.L.: The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S.(Eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York. MacGraw-Hill Book Co. 1987 p 1650

Brown M.S., Goldstein J.L., Fredrickson D.S.: Familial type III hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia). In: Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. (Eds): The Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York. MacGraw-Hill Book Co. 1983 p 655

Brunzell J.D.: Obesity, diabetes and hypertriglyceridemia. In: Bjorntorp P., Cairella M., Howard A.N. (Eds): Recent Advances in Obesity Research: III. London. John Libbey and Co, 1981 p 239

Brunzell J.D., Bierman E.L.: Chylomicronemia syndrome. Interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. Med. Clin. North Am. 66:455, 1982

Carew T.E., Koschinsky T., Hayes S.B., Steinberg D.: A mechanism by which high density lipoproteins may slow the atherogenic process. Lancet 1:1315, 1976

Castelli W.P., Doyle J.T., Gordon T., Hames C.G., Hjortland M.C.. Hulley S.B., Kagan A., Zuckel W.J.: HDL cholesterol and other lipids in coronary disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Circulation 55: 2089,1977

Catapano A.L.: Disorders of low density lipoprotein-receptor interaction. 8th International Symposium on Atherosclerosis. Roma, 1988, p. 175

Corsini A., Roma P., Sommariva D., Fumagalli R., Catapano A.L.: Auto-antibodies to the low density lipoprotein receptor in a subject affected by severe hypercholesterolemia. J. Clin. Invest. 78:940,1986

Crepaldi G., Manzato E., Baggio G., Fellin R.(Eds): Le Dislipidemie. Milano. Edizioni Boehringer Biochemia Robin, 1984

De Backer G., Rosseneu M., Deslypere J.P.: Discriminative value of lipids and apoproteins in coronary heart disease. Atherosclerosis 42:197,1982

Deckelbaum R.J., Eisenberg S., Fainaru M., Barenholz Y., Olivecrona T.: In vitro production of hum:m plasma low density lipoprotein-like particles. A model for very low density lipoprotein catabolism. J. Biol. Chem. 254:6079,1979

Deckelbaum RI., Eisenbcrg S., Oscbry Y., Granot E., Sharon I., Bengtsson-Olivecrona G.: Modeling of human plasma high density lipoproteins: roles of neutral lipid exchange and triglyceride lipases. J. Biol. Chem. 261: 5201,1986

Dunn F.L.: Hyperlipidemia and diabetes. Mcd. Clin. Nortà Am. 66:736, 1982

Eisenberg S.: Metabolismo delle lipoproteine. In: Lewis B., Paoletti R. (Eds): Le Lipoproteine. Milano. Edizioni Lepetit, 1981 p37

Eisenberg S.: High density lipoprotein metabolism. J. Lipid Res. 25:1017, 1984

Eisenberg S.: Role of HDL in the metabolism of the plasma lipoproteins. In: Paoletti R., Kritchewsky D., Holmes W.L. (Eds): Drugs Affecting Lipid Metabolism. Berlin, Heidelberg. New York. Springer-Verlag, 1987 p49

Fasoli A.: Electrophoresis of serum lipoproteins on filter-paper. Lancet 1:106,1952

Fasoli A.: Serum lipoprotein changes during fat absorption. Frazer A.C. (Ed): Biochemical Problems of Lipids. Amsterdam. Elsevier,1963 p313

Fasoli A., Magid E.B., Glassman M.D., Foa' PP.: Serum lipoproteins in

experimental diabetes. I. Serum lipoprotein pattern of normal and depanereatized dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Mcd. 85:609,1954

Fasoli A., Sommariva D.: Le dislipoproteinemie secondarie. In: Croce L. (Ed): Le Dislipidemie, Fisiopatologia, Clinica e Terapia. Milano. Farmitalia, 1987 p43

Fasoli A., Sommariva D., Scotti L., Massaroli C., Negrati M.: An evaluation of quantitative agarose-gel electrophoresis of serum lipoproteins. Clin. Chim. Acta 87:341,1978

Fellin R., Baroni L.: Le dislipidemie nel diabete mellito. Giorn. It. Diabet. 7:103,1987

Fielding CI., Fielding P.E.: Cholesterol transport between cells and body fluids. Role of plasma lipoproteins and the plasma cholesterol esterification system. Med. Clin. Nortà Am. 66:363,1982

Friedewald W.T., Levy RI., Fredrickson D.S.: Estimation of the concentrations of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 18:499,1972

Glomset J.A., Nonim K.R.: The metabolic role of lecithin:cholesterol acyl-transferase: perspectives from pathology. Adv. Lipid Res. 11:1,1973

Glomset J.A., Norum K.R., Gjone E.: Familial lecithin:cholesterol acyl-transferase deficiency. In: Stanbury J.B., Wyngaarden 1.13., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. (Eds): The Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York. MacGraw-Hill Book Co, 1983 p 643

Goldberg A.C., Schonfeld G.: Effects of diet on lipoprotein metabolism. Ann. Rev. Nutr. 5:195,1985

Goldberg A.P., Sherrard D.J., Brunzell J.: Hypertriglyceridemia in hemodialisis patients. Dual effect of adipose tissue lipoprotein lipase. Clin. Res. 24:361,1973

Goldstein J.L., Brown M.S.: The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implications for pathogenesis and therapy. Med. Clin. Nortà Am. 66:335,1982

Goldstein J.L., Brown M.S.: Familial hypercholesterolemia. in: Stanbury 1.13., Wyngaarden lB., Fredrickson D.S., Goldstein IL., Brown M.S.(Eds):

The Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York. MacGraw-Hill Book Co. 1983 p 672

Goldstein J.L., Ho Y.K., Brown MS., Innerarity T.L., Mahley R.W.: Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor mediated tiptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta-very low density lipoproteins. J. Biol. Chem. 255:1839,1980

Gordon J.I., Sims H.F., Lentz S.R., Edelstein C., Scanu A.M., Strauss A.W.: Proteolytic processing of human preproapolipoprotein A-I. A proposed defect in the conversion of pro A-I to A-I in Tangier disease. J. Biol. Chem. 258:4037,1983

Gotto A.M.Jr.,Bradley W.A., Chan L., Gianturco S.H., Pownall H.J., Sparrow J.T., Yang C.Y.: The structure of apo B-l00: structure-function studies. In: Paoletti R., Kritchewsky D., Holmes W.L. (Eds): Drugs Affecting Lipid Metabolism. Berlin. Heidelberg, New York. Springer-Verlag, 1987, p 52

Gotto A.M.Jr., Catapano A.L.: Le apolipoproteine. In: Lewis B., Paoletti R. (Eds): Le Lipoproteine. Milano. Edizioni Lepetit, 1981 p 19

Green P.H.R., Glickman R.M., Saudek C.D., Blum C.B., Tall A.R.: Human intestinal lipoproteins. Studies in chyluric subjects. J. Clin. Invest. 64:233,1979

Grundy S.M.: Hypertriglyceridemia: mechanisms, clinical significance and treatment. Med. Clin. North Am. 66:519,1982

Havel R.J., Goldstein J.L., Brown M.S.: Lipoproteins and lipid transport. In: Bondy P.K., Rosenberg L.E. (Eds): Metabolic Control and Disease. Philadelphia. Saunders, 1980 p 393

Herbert P.N., Assmann G., Gotto A.M.Jr., Fredrickson D.S.: Familial lipoprotein deficiency: Abetalipoproteinemia, Hypobetalipoproteinemia and Tangier disease. In: Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S.,Goldstein J.L., Brown M.S. (Eds): The Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York.MacGraw-Hill Book Co. 1983 p 589

Hui D.Y., Brecht W.J., Hall E.A., Friedman G., Innerarity T.L., Mahley R.W.: Isolation and characterization of the apolipoprotein E receptor from canine and human liver. J. Biol. Chem. 261:4256,1986

Illingworth D.R., Harris W.S., Connor W.E.: Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acids in humans. Arteriosclerosclerosis 4:270,1984

Jowett N.I., Williams L.G., Hitman G.A., Galton D.J.: Diabetic hypertriglyceridaemia and related 5' flanking polymorphism of the human instilin gene. Br. Med. J.288:96,1984

Kempler F., Kostner G.M., Bolzano K.: Turnover of lipoprotein (a) in man. J. Clin. Invest. 65:1483,1980

Kilgore L., Patterson B.W., Parenti D.M., Fisher W.R.: Immunocomplex hyperlipidemia induced by an apolipoprotein-reactive immunoglobulin A paraprotein from a patient with multiple myeloma. J. Clin. Invest. 76:225, 1985

La Rosa J.C., Levy R.I., Herbert R., Lux S.E., Fredrickson D.S.: A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. Biochem. Biophys. Res. Comm. 41:57,1970

Lewis L.A., De Wolfe V.G., Butkus A., Page I.H.: Atitoimmune hyperlipidemia in a patient. Am. J. Med. 59:208,1975

Lohman F.W.: Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Beta-Rezeptoren-Blocker. Klin. Wschr. 59:49,1981

Lovati M.R., Allievi L., Sirtori C.R.: Accelerated early catabolism of very low density lipoproteins in rats after dietary soy protein. Atherosclerosis 56:243,1985

Mahley R.W.: Atherogenic hyperlipoproteinemia. The cellular and molecular biology of plasma lipoproteins altered by dietary fat and cholesterol. Med. Clin. North Am. 66:375,1982

Maidey R.W., Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Oh S.Y.: Altered metabolism (in vivo and in vitro) of plasma lipoproteins after selective chemical modification of lysine residues of the apoproteins. J. Clin. Invest. 64: 743,1979

Manzato E., Fellin R., Baggio G., Neubeck W., Seidel D.: Formation of lipoprotein-X: its relationship to bile compounds. J. Clin. Invest. 57: 1248,1976

Marsh J.B.: Lipoproteins in a nonrecirculating perfusate of rat liver. J. Lipid Res. 15:544,1974

Miller N.E., Forde O.H., Thelle D.S., Mjos O.D.: The Tromso Heart Study. High density lipoprotein and coronary heart disease: A case-control study. Lancet 1:965.1977

Mordasini R., Frey F., Flury W., KIose G., Greten H.: Selective deficiencies of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. N. Engl. J. Med. 297:1362,1977

Mordasini R., Gluck **Z.,** Weidmann P., Keusch G., Meyer A., Riesen W.: Zur Pathogenese der Diuretikainduzierten Hyperlipoproteinamia. Klin. Wschr. 58:359,1980

Nichols A.V., Smith L.:Effect of very low density lipoproteins on lipid transfer in incubated serum. J. Lipid Res. 6:206,1965

Nicoll A., Lewis B.: Evaluation of the roles of lipoproteins lipase and hepatic lipase in lipoprotein metabolism: in vivo and in vitro studies in man. Eur. J. Clin. Invest. 10:487,1980

Nikkila E.A.: Metabolic and endocrine control of plasma high density lipoproteins. In: Gotto A.M.Jr., Miller N.E., Oliver M.F. (Eds): High density lipoproteins and atherosclerosis. Elsevier, 1978 p 177

Nikkila E.A.: Familial lipoprotein lipase deficiency and related disorders of chylomicron metabolism. In: Stanbury J.B**.,** Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S., Goldstein J.L**.,** Brown M.S. (Eds): The Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York. MacGraw-Hill Book Co. 1983 p 622

Nikkila E.A., Taskinen M.R., Harno K.: Plasma triglyceride metabolism in human obesity. In: Mancini M., Lewis B., Contaldo F. (Eds): Medical Complications of Obesity. London. Academic Press, 1979 p 101

Nikkila E.A., Tikkanen M.J., Kuusi T.: Effects of progestins on plasma lipoproteins and heparin-releasable lipases. In: Bardin C.W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P. (Eds): Progesterone and Progestins. New York. Raven Press, 1983 p 411

Oram J.F., Albers J.J., Cheung M.C., Bierman E.L.: The effects of subfractions of high density lipoprotein on cholesterol efflux from cultured fibroblasts. Regulation of low density lipoprotein receptor

activity. J. Biol. Chem. 256:8348,1981

Oram J.F., Brinton E.A., Bierman E.L.: Regulation of high density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts and human arterial smooth muscle cells. J. Clin. Invest. 72:1611,1983

Oschry Y., Eisenberg S.: Rat plasma lipoproteins: re-evaluation of a lipoprotein system in an animal devoid of cholesteryl ester transfer activity. J. Lipid Res: 23:1099,1982

Patsch J.R., Gotto A.M.Jr., Olivecrona T., Eisenberg S.: Formation of high density lipoprotein-2 like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro. Proc. NatI. Acad Sci. USA 75:4519,1978

Ragland J.B., Bertram P.D., Sabesin S.M.: Identification of nascent high density lipoproteins containing arginine-rich protein in human plasma. Biochem. Biophys. Res. Comm. 80:81,1978

Riesen W., Noseda G.: Antibodies against lipoproteins in man, occurrence and biological significance. Klin. Wschr.53:353,1975

Rubinstein A., Gibson J.C., Paterniti J.R., Brown W.V.: The influence of lipoprotein lipase on the relative distribution of apoE-rich lipoprotein subfractions. Arteriosclerosis 2:443,1982

Sachs F.M., Castelli W.P., Donner A., Kass E.H.: Plasmalipids and lipoproteins in vegetarians and controls. N. EngI. J. Med. 292:1148,1975

Sanders T.A.B., Hochland M.C.: A comparison of the influence on plasma lipids and platelet function of supplements of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. Br. J. Nutr. 50:521,1983

Scandiani L., Sommariva D., Tirrito M., Branchi A., Pini C., Orlandi S., Bonfiglioli D., Fasoli A.: Olive oil versus corn oil in dietary management of primary hypercholesterolemia. In: International Symposium on Cholesterol Control and Cardiovasetilar Disease: Prevention and Therapy. Milano. Fondazione Lorenzini, 1987 p 52

Scarabattolo L., Trezzi E., Roma P., Catapano A.L.: Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver. Atherosclerosis 59:329,1986

Schaefer J.E., Jenkins L., Brewer H.B.Jr.: Human chylomicron

apolipoprotein metabolism. Biochem. Biopliys. Res. Comm. 80:405,1978

Schimtz G., Assmann G., Melnik B.: The role of lecithin: cholesterol acyl-transferase in high density lipoprotein-3/high density lipoprotein-2 interconversion in man. Clin. Chim. Acta 119:225,1982

Schwartz C.C., Halloran L.G., Vlahcevic Z.R., Gregory D.H., Swell L.: Preferential utilization of free cholesterol from high density lipoproteins for biliary cholesterol secretion in man. Science 200:62,1978

Seidel D., Buff H.U., Fauser U., Bleyl U.: On the metabolism of lipoprotein-X (LP-X). Clin. Chim. Acta 66:195,1976

Sirtori C.R., Agradi E., Conti F., Mantero O., Gatti E.: Soybean protein diet in the treatment of type II hyperlipoproteinemia. Lancet 1:275,1977

Sommariva D., Scotti L., Fasoli A.: Low-fat diet versus low-carbohydrate diet in the treatment of type IV hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis 29: 43,1978

Sommariva D., Tirrito M., Bellintani L., Bonfiglioli D., Branchi A., Pogliaghi I., Ottomano C.: Interrelationship between body mass and lipoprotein triglycerides and cholesterol in obese women. La Ric. Clin. Lab. 16:48 1,1986

Sommariva D., Tirrito M., Bonfiglioli D., Pogliaghi I., Cabrini E., Bellintani L., Fasoli A.: Changes in the serum lipoprotein pattern induced by two low-fat diets with a different vegetable content in hyper-cholesterolemic patients. Atherosclerosis 56:119,1985

Steinbrecher U.P., Witztum J.L.: Glucosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. Diabetes 33:130.1984

Tam S.P., Dory L., Rubinstein D.: Fate of apolipoproteins C-II, C-Ill and E during lipolysis of human very low density lipoproteins in vitro. J. Lipid Res. 22:641,1981

Thompson G.R., Soutar A.K., Spengel F.A., Jadhav A., Gavigan S.J.P., Myant NB.: Defects of receptor mediated low density lipoproteins catabolism in homozygous hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 78:2091,1981

Uterman G., Menzel H.J., Langer K.H.: On the polypeptide composition of an abnormal high density lipoprotein (LP-E) occurring in LCAT-deficient plasma. FEBS Lett. 45:29,1974

Uterman G.,Jaeschke M., Menzel J.: Familial hyperlipoproteinemia type III: Deficiency of a specific apolipoprotein (apo E-III) in very low density lipoproteins. FEBS Lett. 56:352, 1975

Vergani C.(Ed): Ateroselerosi: una Malattia da Prevenire. Milano. Edizioni Recordati, 1986

Vergani C., Bettale G.: Familial hypo-alpha-lipoproteinemia. Clin. Chim. Acta 114:45,1981

Virchow R. von (Ed): Phlogose und Thrombose in Gefassystem Gerammelte Abhaudlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Berlin. Max Hirsch. 1862

Wally A.K., Seidel D.: Role of lipoprotein-X in the pathogenesis of cholestatic hypercholesterolemia. Uptake of lipoprotein-X and its effect on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and chylomicron remnant removal in human fibroblasts, lymphocytes and in the rat. J. Clin. Invest. 74:867,1984

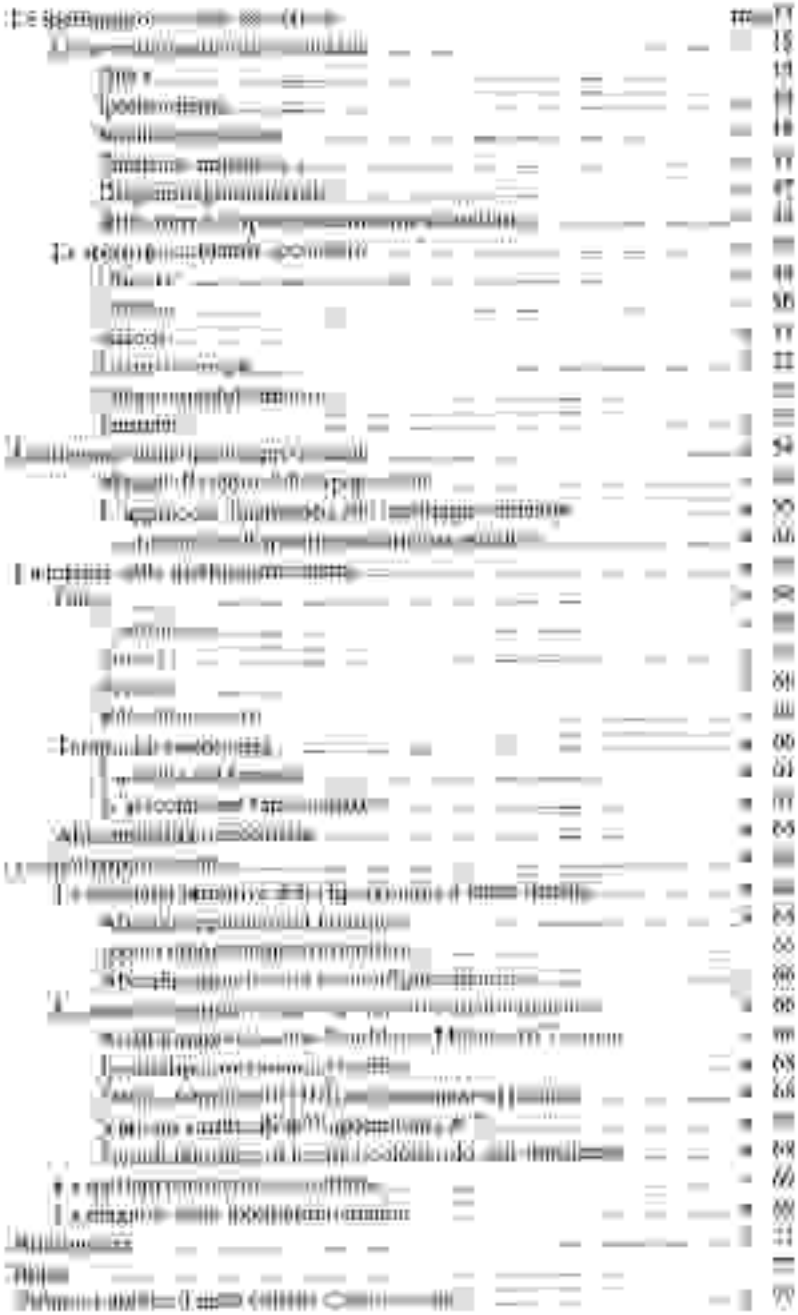
Wally A .K., Seidel D.: Suppression of apoprotein E receptor by LP-X. In: Greten H., Windler E., Beisiegel U.(Eds): Receptor Mediated Uptake in the Liver. Berlin, Heidelberg, New York. Springer-Verlag, 1986 p 100

Zannis V.1., Just l~.W., Breslow J.L.: 1-Itiman apolipoprotein E isoprotein stibelasses arc genetically determined. Am. J. Hum. Genet. 33:11,1981

Zilversinit D.B.: Atherogenesis: A postprandial phenomenon. Circulation 60:473,1979

Indice

Istruzioni per l'Autore ....pag 2
Editoriale .... » 3
Introduzione .... » 5
Le lipoproteine .... » 6
Caratteristiche generali .... » 6
Le apoproteine .... » 7
Metabolismo delle lipoproteine .... » 10
I chilomicroni. .... » 11
Origine e metabolismo dei chilomicroni .... » 11
Catabolismo dei chilomicroni .... » 12
Le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) .... » 12
Metabolismo delle VLDL .... » 13
Destino delle lipoproteine a densita' intermedia .... » 14
Le lipoproteine a bassa densità (LDL) .... » 14
Il recettore per le LDL .... » 14
Funzione del recettore B,E .... » 16
Metabolismo intracellulare del colesterolo LDL .... » 17
La via alternativa del catabolismo delle LDL .... » 17
La lipoproteina (a) .... » 18
Le lipoproteine ad alta densità (HDL) .... » 19
Origine delle HDL .... » 19
Metabolismo delle HDL .... » 21
La reazione di trasferimento lipidico .... » 22
Le sottopopolazioni HDL .... » 23
Le HDL1 .... » 25
Il trasporto inverso del colesterolo .... » 26
La cessione del colesterolo HDL al fegato .... » 27
Le iperlipoproteinemie primitive .... » 28
Le ipercolesterolemie primitive .... » 29
Manifestazioni cliniche .... » 30
Etiopatogenesi dell'ipercolesterolemia familiare .... » 31
Conseguenze metaboliche del difetto recettoriale .... » 32
La produzione di LDL nell'ipercolesterolemia familiare .... » 33
La patogenesi delle altre forme di ipercolesterolemia primaria .... » 34
La disbetalipoproteinemia familiare .... » 35
Le isoforme dell'apoproteina E .... » 36
Il difetto genetico e la sua espressione .... » 37
Aspetti clinici della disbetalipoproteinemia .... » 38
Le ipertrigliceridemie primitive .... » 38
L'ipertrigliceridemia familiare .... » 40
Patogenesi dell'ipertrigliceridemia .... » 40
L'ipertrigliceridemia sporadica .... » 41
L'iperchilomicronemia familiare .... » 41
La deficienza familiare di apoproteinea C-II .... » 42
L'iperalfalipoproteinemia familiare .... » 42



Caleidoscopio

Italiano

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio ’83**
2. **Rassu S.: *L’ipotalamo endocrino.* Giugno ’83**
3. **Rassu S.: *L’ipofisi.* Dicembre ’83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile ’84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno ’84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio ’84.**
7. **Rassu S.: *L’obesita’.* Settembre ’84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali del - l’ovaio.* Novembre ’84.**
9. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre ’84.**
10. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio’85.**
11. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio ’85.**
12. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile ’85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno ’85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto ’85.**
15. **Baccini C.: *Le droghe d’abuso (1)*. Ottobre ’85.**
16. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre ’85.**
17. **Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell’osteoporosi post-menopausale.* Febbraio ’86**
18. **Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo ’86.**
19. **Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio ’86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio ’86.**
21. **Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre ’86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.* Novembre ’86.**
23. **Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio ’87.**
24. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.* Febbraio ’87.**
25. **Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo ’87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio ’87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L’amenorrea.* Giugno ’87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio ’87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre ’87.**
30. **Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre ’87.**

31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:** ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. **Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. **Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.:** ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 7, numero 39

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Febbraio 1989
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano