

Dislipoproteinemie e malattie cardiovascolari: nuove acquisizioni fisiopatologiche ed implicazioni terapeutiche

Prof. ENZO MANZATO

Medicina Interna
Università degli Studi di Padova

Introduzione

Esistono una serie di evidenze sul ruolo cruciale giocato dai fattori nutrizionali nel causare arteriosclerosi e di conseguenza malattia coronarica. Le prime evidenze risalgono agli studi sperimentali nel coniglio nutrito con dieta ricca in colesterolo e datano al 1908. Tuttavia sino al 1950 non è stata disponibile una definizione precisa di quali fattori potessero contribuire e quali altri prevenire l'iperlipidemia e l'arteriosclerosi. I notevoli progressi nel campo della farmacologia e più di recente della biologia molecolare hanno permesso e stanno permettendo la scoperta di nuovi meccanismi fisiologici e patogenetici coinvolti nel metabolismo lipidico e nella comparsa di iperlipidemie. Scoperte queste che stanno portando allo studio di nuovi

approcci farmacologici volti a correggere diversi aspetti delle dislipidemie. Scopo di questa pubblicazione sarà quello di presentare un aggiornamento sul metabolismo lipidico dalla sintesi delle lipoproteine al loro metabolismo, sui nuovi geni identificati nelle dislipidemie e sui trattamenti farmacologici disponibili ed in corso di studio.

Struttura e metabolismo delle lipoproteine

Nel plasma i lipidi sono trasportati all'interno di particelle quasi sferiche denominate lipoproteine, dove si associano a proteine idrofiliche chiamate apolipoproteine (apo). Queste ultime sono sia componenti strutturali delle lipoproteine come (apoB, A-I e A-II) sia ligandi di recettori di membrana (apo B, e Apo E). Le apolipoproteine possono inoltre agire da attivatori o inibitori di enzimi (apo A-I, C-II, C-III) o sistemi di trasporto (apo A-IV, apo F).

I lipidi meno idrofobici come i fosfolipidi (PL) e il colesterolo libero (FC) formano lo scheletro esterno delle lipoproteine mentre i lipidi con elevata idrofobicità, colesterolo esterificato (CE) e trigliceridi (TG) formano il core delle particelle.

Sulla base della loro densità, diametro, composizione e mobilità elettroforetica, le lipoproteine possono essere suddivise alcune classi principali (Tabella 1).

I chilomicroni, le lipoproteine di maggiori dimensioni, sono costituite principalmente da trigliceridi e sono presenti nel plasma solo nella fase postpran-

Tabella 1 Caratteristiche e composizione delle lipoproteine plasmatiche

	Densità Kg/L	Diametro nm	Mobilità elettroforetica	CE	Composizione %			
					FC	TG	PL	proteine
Chilomicroni	< 0.95	80-500	nessuna	1-3	1	86-94	3-8	1-2
VLDL	0.96-1.006	30-80	pre-β	12-14	6-8	55-65	12-18	8-15
IDL	1.006-1.019	25-30	slow pre-β	20-35	7-11	25-40	15-22	12-19
LDL	1.019-1.063	19-25	β	35-45	6-10	6-12	20-25	20-25
HDL2	1.063-1.125	8-11	α	15-20	4-6	3-8	30-40	35-40
HDL3	1.125-1.210	6-9	α	10-18	1-4	3-6	25-35	45-55
Lp(a)	1.055-1.085	25-30	pre-β	30-36	8-10	3-4	20-25	30-35

VLDL: lipoproteine a bassissima densità, IDL: lipoproteine a densità intermedia, LDL: lipoproteine a bassa densità, HDL: lipoproteine ad alta densità, Lp(a): lipoproteina a, CE: colesterolo estere, FC: colesterolo libero, TG: trigliceridi, PL: fosfolipidi

diale. Le apo presenti in queste lipoproteine sono principalmente apo B-48, apo A-I e apo C oltre a piccole quantità di apo A-II, A-IV e Apo E.

Le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) sono lipoproteine ricche in trigliceridi e insieme alle lipoproteine a densità intermedia (IDL) sono costituite principalmente da apo B-100, le varie apo C e apo E.

Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono più piccole delle VLDL e possiedono un rapporto componente proteica/componente lipidica più elevato. L'apo B-100 rappresenta il 95% circa delle apo-lipoproteine presenti, sono inoltre presenti Apo C e Apo E.

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono le più piccole e pesanti. Circa il 45% è costituito da apo nelle seguenti proporzioni: 65% apo A-1; 10-23% apo A-II; 5-15% apo C-1; 1-3% apo E oltre a tracce di apo A-IV. Le HDL sono presenti in due sottoclassi principali: le HDL₂ e HDL₃ le seconde meno ricche in lipidi ricevono via via colesterolo libero e fosfolipidi trasformandosi in HDL₂.

Il destino dei lipidi nel plasma segue tre vie principali, la prima detta anche via esogena rende conto

del metabolismo dei lipidi introdotti con la dieta ed è legata all'azione dei chilomicroni, la seconda o via endogena ha inizio con la secrezione di VLDL da parte del fegato, la terza definita anche trasporto inverso del colesterolo catalizza il ritorno del colesterolo al fegato ed ha le HDL come attori principali. Sia la via esogena che quella endogena contribuiscono ai livelli di lipidi circolanti.

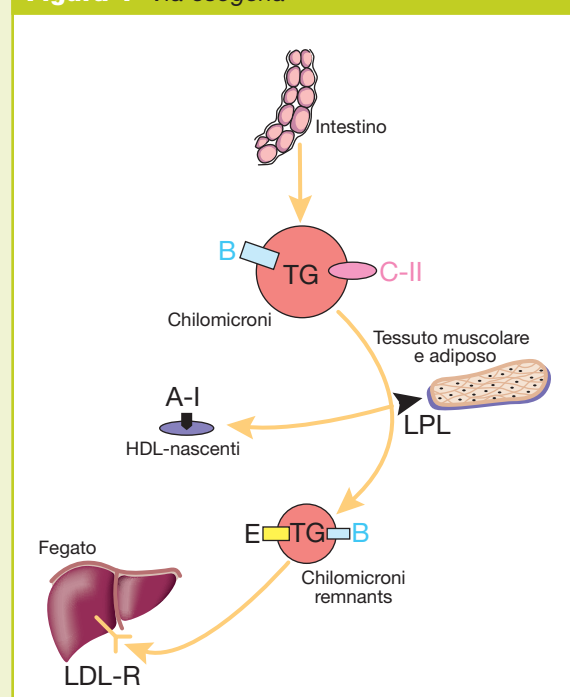
Via esogena (Figura 1)

La via esogena inizia con l'assorbimento dei lipidi a livello intestinale e con la secrezione dei chilomicroni dall'epitelio intestinale nel sistema linfatico e conseguente entrata nel circolo venoso attraverso il dotto toracico linfatico. Appena i chilomicroni passano nei capillari entrano in contatto con la lipoprotein lipasi (LPL) associata alle cellule endoteliali, l'apo C-II associata ai chilomicroni attiva l'enzima che idrolizza i trigliceridi a glicerolo e acidi grassi liberi che vengono captati rapidamente dal muscolo e dal tessuto adiposo. L'apo E presente sulla superficie dei chilomicroni favorisce l'ancoraggio agli eparansolfato proteoglicani (HSPG) della membrana cellulare rendendo accessibili i chilomicroni all'azione della LPL. L'apo C-I e l'apo C-III hanno un'azione inibitoria sui processi lipolitici in quanto spiazzano l'apo E dalle lipoproteine oltre a mascherare i siti di legame per la LPL ed ad inibire l'azione dell'apolipoproteina C-II. La carenza di apo C-III porta a bassi livelli di TG circolanti.

In seguito a lipolisi mediata da LPL, il centro dei chilomicroni, ricco di TG, progressivamente condensa portando ad un eccesso di componenti dello scheletro esterno (FC, PL, apo A-I e apo A-II) che vengono trasferiti alle HDL nascenti; contemporaneamente i chilomicroni ricevono dalle HDL apo E, e le varie apo C. In seguito a queste modificazioni e alla perdita di TG i chilomicroni si trasformano in particelle più piccole definiti remnants dei chilomicroni (CR).

Più del 50% dei CR vengono captati dal fegato attraverso l'interazione con il recettore delle LDL (LDLR), una proteina di 160 kDa espressa in tutte le cellule dei mammiferi che riconosce come ligandi sia l'apo B-100 che l'apo E. Esiste tuttavia un'altra via attraverso la quale i CR vengono captati

Figura 1 Via esogena



nel fegato, e coinvolge il passaggio dei CR attraverso le fenestrature tra le cellule endoteliali dei capillari epatici, dove i CR si legano agli HSPG facilitandone l'interazione con un altro recettore della famiglia dei LDLR, l'LRP, un recettore di superficie in grado di legare diversi ligandi tra cui lipoproteine, proteasi e inibitori di proteasi che internalizza i CR. Un altro enzima, la lipasi epatica (HE), presente nei sinusoidi epatici, favorisce la lipolisi dei CR.

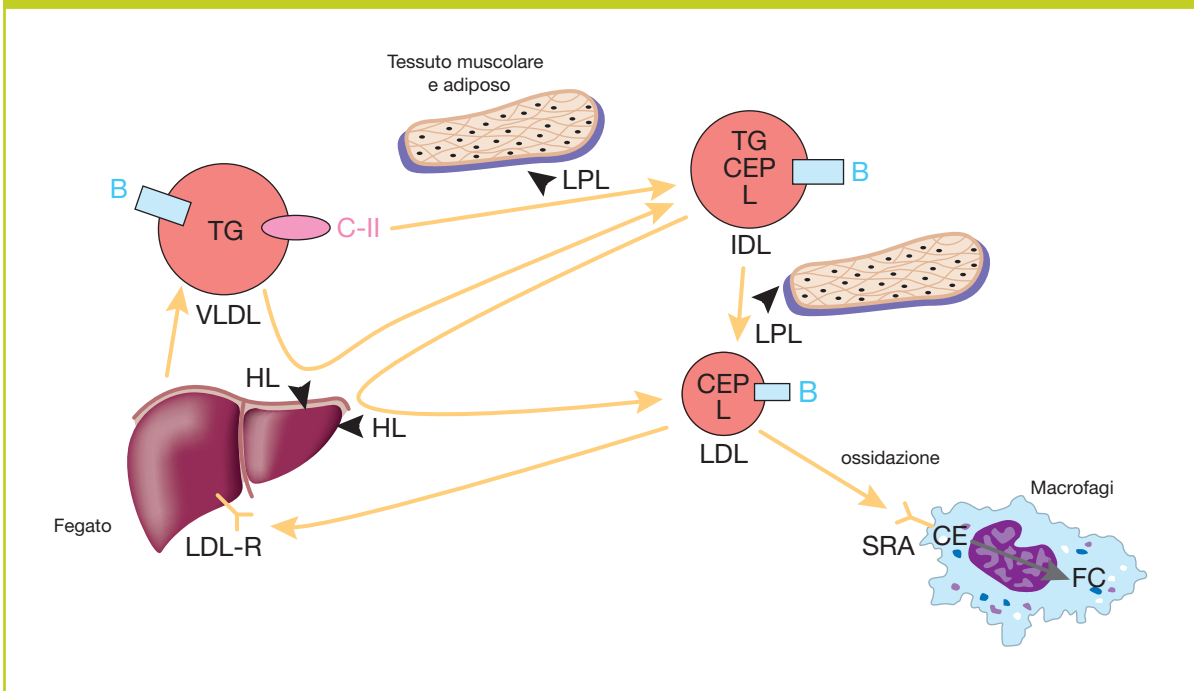
Via endogena (Figura 2)

La via endogena ha inizio con la secrezione di VLDL da parte del fegato, ed è sempre attiva anche se la maggior attività si ha nella fase postprandiale (le VLDL rappresentano l'80% delle particelle circolanti in questa fase). L'assemblaggio delle VLDL ha inizio ad opera della proteina di trasferimento microsomiale (MTP) che trasporta i lipidi verso i sistemi di sintesi della apolipoproteina apo B-100. In funzione dell'ulteriore associazione con lipidi, che avviene in un secondo tempo, si generano VLDL di diverse dimensioni: dalle VLDL 1, ricche in TG, a quelle più piccole e dense, ricche

in CE chiamate VLDL 3. Una volta in circolo, le VLDL, come i chilomicroni, sono soggette all'azione della LPL, che idrolizza il core ricco in TG, aumentando la percentuale di CE presente; le particelle diventano a questo punto più piccole e più dense. Le componenti del guscio esterno in eccesso, in particolare FC, PL, le varie apo C e l'apo E sono trasferite alle HDL. L'azione lipolitica trasforma le VLDL in remnants o IDL. La grande maggioranza dei remnant sono catturati nuovamente dal fegato con un meccanismo simile a quello dei CR.

Le IDL vengono metabolizzate dalla LPL e dalla HE, che mostra una spiccata affinità per le IDL. Dalla lipolisi delle IDL si generano le LDL, ricche in CE e con un minore contenuto di TG rispetto alle VLDL. Prima di interagire con i recettori cellulari, le LDL possono andare incontro a cambiamenti legati principalmente all'attività della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), che media il trasferimento di TG e CE tra lipoproteine. In particolare, i TG delle VLDL sono trasferite alle LDL e alle HDL in cambio di esteri del colesterolo. Questi scambi diminui-

Figura 2 Via endogena



scono il contenuto di colesterolo estere delle LDL e aumentano il contenuto di TG, rendendo queste particelle più suscettibili all'azione lipolitica dei TG da parte della HE. Il risultato finale è la formazione di LDL piccole e dense (dovute ad una riduzione del rapporto lipidi/proteine) ritenute più aterogene delle LDL normali. I recettori B-E o recettore per le LDL, presenti sulla superficie di tutte cellule, ma attivi principalmente nel fegato, sono i principali responsabili del catabolismo finale delle LDL. Il colesterolo che entra negli epatociti via recettore B-E viene esterificato dalla acil colesterolo aciltraferasi (ACAT) e immagazzinato nel citoplasma insieme con le molecole di colesterolo prodotte endogenamente nelle stesse cellule. Quando serve colesterolo per la sintesi di ormoni, acidi biliari o per la membrana cellulare, la CE-idrolasi neutra riconverte il CE a FC.

L'influsso cellulare di colesterolo attraverso la via del recettore B-E porta a tre eventi distinti, ma concomitanti: una diminuzione della sintesi di colesterolo e recettore B-E e un aumento di sintesi di CE. Questi effetti di feedback negativo sono controllati da un fattore di trascrizione, la sterol regulatory element-binding protein (SREBP) che può modulare la trascrizione di geni coinvolti nella biosintesi degli steroli, come l'idrossi metil glutaril coenzima A sintasi (HMGCoA sintasi), l'idrossi metil glutaril coenzima A reductasi (HMGCoA reductasi), i recettori B-E ed altri enzimi coinvolti nella sintesi degli acidi grassi. L'accumulo di colesterolo diminuisce il rilascio proteolitico di SREBP dal precursore legato alla membrana. Viceversa in presenza di richiesta di colesterolo da parte della cellula, il precursore di SREBP viene tagliato in due regioni permettendo il rilascio del fattore di trascrizione solubile che si sposta nel nucleo stimolando la trascrizione dei geni bersaglio.

Le LDL possono essere immobilizzate all'interno delle pareti vasali (mediante azione della LPL, HE, HSPG): il legame ai proteoglicani le rende suscettibili a fenomeni ossidativi, generando lipoproteine modificate, spesso identificate come LDL ossidate (Ox-LDL). Le Ox-LDL possono essere fagocitate dai macrofagi presenti nella parete vascolare infiammata, ad opera di una classe di recettori definiti scavenger. Questa famiglia di recetto-

ri, a differenza dei recettori B-E, non risente di un meccanismo di feedback negativo da parte dei livelli di colesterolo intracellulare, da ciò consegue che possono continuare a introdurre colesterolo modificato trasformandosi in cellule schiumose.

Un'altra lipoproteina aterogena è la lipoproteina (a) (Lp(a)). L'Lp(a) è costituita da due unità: una particella di LDL dove l'apo B-100 è legata covalentemente con un ponte disolfuro con l'apo(a), una glicoproteina idrofila. Le sue proprietà aterogene sono legate con ogni probabilità all'omologia con una proteasi del plasminogeno.

L'apo(a) è sintetizzata nel fegato, e viene assemblata nelle lipoproteine ricche in apo-B100 sulla superficie degli epatociti. Il catabolismo di questa lipoproteina è ancora poco noto, una buona parte viene convertita in LDL e catabolizzata via recettore B-E. Il rene sembra il sito principale di rimozione della Lp(a): sembra infatti che la metallo-endoproteasi renale clivi l'apo(a) favorendone poi l'escrezione con le urine attraverso un meccanismo non del tutto chiaro.

HDL e trasporto inverso del colesterolo (Figura 3)

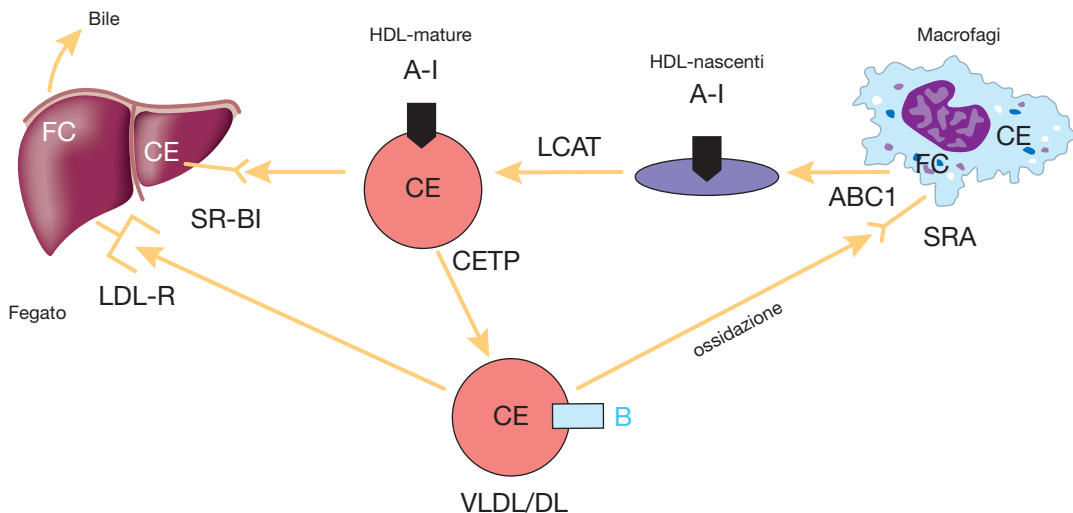
Il colesterolo non può essere catabolizzato per via enzimatica nell'uomo, esiste pertanto un trasporto centripeto che riporta il colesterolo al fegato per le vie metaboliche finali. Le HDL giocano un ruolo fondamentale in questo meccanismo, denominato trasporto inverso del colesterolo (RCT). Le HDL vengono classificate in diverse sottoclassi a seconda della loro composizione. Le particelle piccole, discoidali, contenenti apo A-I, chiamate pre- β 1, pre- β 2 e pre- β 3 LpA-I (in base al contenuto crescente di sfingomieline e fosfatidilcolina e alla loro motilità elettroforetica β) e quelle contenenti apo E (γ -LpE) o apo A-IV (LpA-IV) che sono prodotte dal fegato, dagli enterociti o si dissociano dai chilomicroni e dalle VLDL come componenti in eccesso dello scheletro esterno. Queste lipoproteine sono molto povere di lipidi e acquisiscono fosfolipidi e colesterolo sia dalle cellule epatiche che non-epatiche. Non è ancora chiaro se questo meccanismo sia extracellulare (le HDL nascenti possono mediare l'efflusso di colesterolo da numerose cellule comprese i macrofagi e gli epatociti) o intracellulare (le HDL possono essere interna-

lizzate e riscrete come lipoproteine lipidate, mediante un processo chiamato retroendocitosi), tuttavia richiede l'attività di un trasportatore di membrana chiamato ATP-binding cassette A1 (ABCA1). Questo trasportatore è localizzato sulla superficie cellulare e nelle membrane del Golgi, e può trasportare i lipidi dall'apparato di Golgi alla membrana cellulare facilitandone poi l'efflusso. L'efflusso di colesterolo ABCA1 dipendente è attivato dall'apo A-I, down-regolato nelle cellule proliferanti e in attiva differenziazione. Una volta associato alle HDL nascenti, il colesterolo libero viene esterificato ad opera della lecitina-colesterolo acil transferasi (LCAT), un enzima chiave attivato dall'apo A-I. Le HDL povere in lipidi diventano mature, ricche in lipidi e sferiche (α -LpA-I con mobilità elettroforetica α) come conseguenza dell'uptake di colesterolo, PL e altre apo dalle cellule periferiche, dai chilomicroni e dalle lipoproteine ricche in apo B-100. Inizialmente si formano le HDL₃ ancora dense e relativamente povere in lipidi; via via che si arricchiscono in colesterolo libero, immediatamente esterificato ad opera della LCAT, le HDL₃ si fondono tra di loro ad opera della proteina di trasferimento dei fosfolipidi (PLTP), in grado anche di aggiungere nuovi fosfolipidi. Questo porta alla formazione delle HDL₂, più grandi, meno dense e ricche in lipidi.

Fisiopatologia delle dislipoproteinemie

Le dislipidemie costituiscono un gruppo di alterazioni del metabolismo lipidico e si manifestano con un aumento (iperlipoproteinemia) o una riduzione (ipolipoproteinemia) della concentrazione delle lipoproteine plasmatiche e/o un'alterazione delle loro caratteristiche qualitative. Possono essere classificate in primarie o secondarie. Le prime sono causate da alterazioni metaboliche ereditarie di tipo mono o poligenico (ma appaiono sensibili anche ad influenze ambientali) che interessano uno o più geni coinvolti nel metabolismo lipoproteico. Le forme secondarie, al contrario, sono dipendenti dalla presenza di uno stato morboso primitivo concomitante oppure dall'assunzione di farmaci o altre sostanze esogene. La prima classificazione delle iperlipidemie è stata proposta da Fredrickson nel 1967, e prevedeva 5 fenotipi differenti (Tabella 2). La distribuzione di queste forme e di ipoalfalipoproteinemie (carenza di HDL) è più elevata in soggetti con malattie cardiovascolari rispetto ai soggetti sani (Figura 4). Il completamento del progetto genoma e le nuove tecniche di biologia molecolare hanno permesso in questi ultimi anni di effettuare notevoli progressi nel campo delle forme primarie identificando nume-

Figura 3 Trasporto inverso di colesterolo



rosi geni coinvolti nelle patologie osservate. Valuteremo in questa sede solo le ipercolesterolemie e le ipoalfalipoproteinemie (carenza di HDL), forme di dislipoproteinemie di cui solo negli ultimi anni si stanno scoprendo nuovi meccanismi fisiopatologici (Tabella 3).

Ipercolesterolemie primarie e secondarie

La prima categoria comprende le ipercolesterolemie familiari; sono note forme dominanti (la pato-

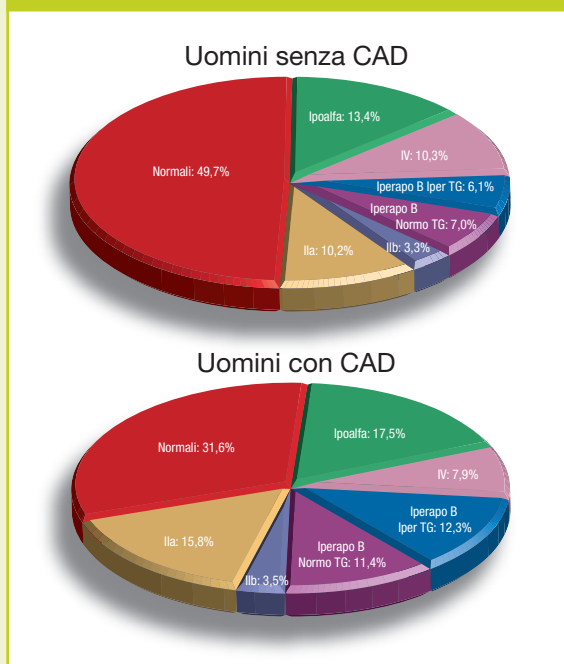
logia è presente già in forma eterozigote) e recessive (la patologia si manifesta quando entrambi gli alleli portano la stessa mutazione o siamo in presenza di una doppia eterozigosi). Tra le ipercolesterolemie familiari quella più frequente è legata alle mutazioni nel gene che codifica per il recettore delle LDL (FH). Si trasmette in modo autosomico dominante, la sua frequenza in forma eterozigote è di 1:500 (circa 120.000 soggetti in Italia si stima siano eterozigoti) e di 1:1.000.000 in forma

Tabella 2 Classificazione fenotipica delle iperlipidemie

Fenotipo	I	Ila	Ilb	III	IV	V
Colesterolo	normale/↑	↑/↑↑	↑	↑	normale	normale
Trigliceridi	↑↑	normali	↑	↑	↑ o ↑↑	↑↑
Col/TG	<0.1	<1.5	1.0-2.7	0.3-1.0	0.2-1.0	<0.4
Chilomicroni	presenti	assenti	assenti	presenti	assenti	presenti
VLDL	normali/↑	normali	↑	β ₂ -VLDL	↑/↑↑	↑↑
LDL	normali/↓	↑/↑↑	↑	normali/↓	normali/↓	normali/↓
HDL	↓	normali/↓	normali/↓	normali/↓	normali/↓	↓

VLDL: lipoproteine a bassissima densità, IDL: lipoproteine a densità intermedia, LDL: lipoproteine a bassa densità, HDL: lipoproteine ad alta densità, Lp(a): lipoproteina a. Col/TG: rapporto colesterolo-trigliceridi.

Figura 4 Prevalenza di varie dislipidemie in uomini con o senza malattia coronarica



omozigote. Sono state identificate più di 800 mutazioni su questo gene che sono in grado di incrementare il rischio cardiovascolare in questi soggetti di 4-10 volte. Clinicamente simile alla FH è l'ipercolesterolemia familiare da difetto di apo B100 (FDB), anch'essa a trasmissione autosomica dominante, è provocata da mutazioni del gene dell'apo B100. Anche in questo caso la frequenza è stimata in 1:500-1:700 individui eterozigoti. Un terzo tipo di ipercolesterolemia familiare denominata di tipo 3 (FH3) è stata identificata più di recente ed è legata alla mutazione del gene PCSK9, che codifica per la proteina NARC-1. La funzione di questa proteina è ancora sconosciuta anche se nei soggetti mutati che presentano ipercolesterolemia si assiste a riduzione della presenza dei recettori LDL e aumento della secrezione epatica di Apo B100. Esistono poi forme recessive quali l'ARH (legata a mutazioni del gene di un adaptor protein coinvolta nella regolazione dell'attività del recettore LDL). È interessante rilevare che la frequenza di omozigoti o eterozigoti composti per que-

sto gene è molto elevata (1:38.000) nei paesi del bacino mediterraneo rispetto al resto dei paesi occidentali (1:1.000.000). L'esatta comprensione del ruolo di questa proteina consentirà in futuro la definizione di un intervento terapeutico ottimale. Le mutazioni di altri tre geni sono responsabili di altre due forme di ipercolesterolemie. Mutazioni a carico dei geni ABCG5 e ABCG8 causano un'alterazione dell'eliminazione degli steroli vegetali nell'enterocita, favorendo un aumento delle concentrazioni plasmatiche di steroli vegetali e di colesterolo; mentre mutazioni a carico della colesterolo 7 α idrossilasi, enzima responsabile della prima tappa del catabolismo del colesterolo, diminuiscono la sintesi di acidi biliari causando un aumento delle concentrazioni di colesterolo plasmatico. Oggi la terapia ottimale per queste forme si limita alla LDL-afèresi, supportata o meno dall'impiego di statine. Un recente consenso sta emergendo sull'utilizzo dell'ezetimibe, in particolare per la β -sitosterolemia, grazie al suo meccanismo, ancora non del tutto chiarito che influenza i trasportatori ABCG dell'enterocita. In futuro i miglioramenti nel campo della terapia genica permetteranno forse la riparazione/sostituzione del gene alterato.

Le ipercolesterolemie secondarie, ugualmente importanti nell'aumentare il rischio cardiovascolare, compaiono come conseguenza di patologie primitive quali malattie endocrine (diabete mellito, ipotidoidismo, obesità), alcolismo, colestasi, sindrome nefrosica, insufficienza renale o conseguenza di somministrazione cronica di farma-

ci (β -bloccanti, diuretici tiazidici, corticosteroidi e steroidi sessuali). In questo caso diversi farmaci sono in grado di migliorare il profilo lipidico di questi pazienti e verranno discussi più in dettaglio successivamente.

Ipoalfalipoproteinemie

Numerosissimi studi hanno confermato che bassi livelli di HDL si associano ad un aumento del rischio cardiovascolare. Lo studio di patologie genetiche caratterizzate da bassi livelli di HDL ha consentito di approfondire la conoscenza dei complessi rapporti tra HDL e patologia vascolare. Le mutazioni di tre geni (LCAT, ABCA-1 e apo A-I) sono particolarmente importanti nel favorire la presenza di bassi livelli di HDL. Il deficit di LCAT nella forma classica e nella forma parziale (fish eye disease) provoca una drastica riduzione dei livelli circolanti di HDL, ma ad oggi questa non è stata ancora correlata con la malattia coronarica in questi soggetti. Più importanti e frequenti sono le mutazioni di ABCA-1 che nella forma più grave portano alla malattia di Tangier in cui il rischio cardiovascolare è circa 3 volte maggiore rispetto ai soggetti normali. Le mutazioni dell'Apo-AI sono invece più rare, anche se ad oggi ne sono state individuate almeno 46 in grado di generare un fenotipo che provoca una ridotta attivazione della LCAT o che si associa alla deposizione amiloide. Una mutazione con caratteristiche particolari prende il nome di Apo AI Milano; questa mutazione consente la formazione di un dimero AI Milano-AI Milano che

Tabella 3 Ipercolesterolemie e ipoalfalipoproteinemie primarie

Classificazione	Ereditarietà	Gene mutato
Ipercolesterolemia familiare (FH)	AD	Recettore LDL
ApoB difettiva familiare	AD	Apo B100
Ipercolesterolemia autosomica dominante tipo 3 (FH3)	AD	PCSK9
Ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH)	AR	ARH
β -sitosterolemia	AR	ABCG-5, ABCG-8
Deficit 7 α -idrossilasi	AR	CYP7A1
Malattia di Tangier	AD	ABCA-1
FLD	AR	LCAT
Difetto molecolare Apo A-I	AD	Apo A-I

AD: autosomica dominante, AR: autosomica recessiva, FLD: deficienza familiare di LCAT.

è caratterizzato da una migliore efficacia nel rimuovere il colesterolo, oltre che da un prolungato tempo di residenza nel plasma. Sono oggi in corso numerosi studi che prevedono la somministrazione terapeutica di questa proteina per valutare il suo potenziale anti-aterogeno.

Conclusioni

Gli importanti progressi nel campo della biologia molecolare ed il completamento del progetto genoma hanno portato negli ultimi 10 anni all'identificazione di numerosi geni coinvolti nei meccanismi fisiopatogenetici associati alle dislipidemie e all'arteriosclerosi. Questi geni rappresentano i bersagli del futuro di nuove terapie farmacologiche, infatti se le statine e i fibrati rimangono i farmaci principali nella terapia delle dislipidemie, da soli non bastano per raggiungere i livelli suggeriti dalle linee guida e diventa quindi fondamentale l'associazione con altri farmaci in grado di incrementare la riduzione del rischio cardiovascolare mantenendo un adeguato profilo di sicurezza. In quest'ottica si inseriscono i farmaci in grado di interferire con l'assorbimento del colesterolo ed in particolare l'ezetimibe, di aumentare le HDL come gli inibitori della CETP, di mimarne l'attività come gli HDL mimetici. Altre nuove terapie sono in corso di studio e i risultati dei trial clinici mostreranno a breve l'efficacia di questi trattamenti sui parametri di morbilità e mortalità cardiovascolare su un numero più ampio di pazienti.

Bibliografia

- Barbier O et al. Pleiotropic actions of PPARs in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-726.
- Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart JC, Staels B. PPARs: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 7-18.
- Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Teissier V, Minnich A, Jaye M, Duverger N, Brewer HB, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. PPAR- α and PPAR- γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; 7: 53-58.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, Le Beut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-2134.
- Evans M, Roberts A, Rees A. The future direction of cholesterol-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 663-669.
- Heeren J, Beisiegel U. Intracellular metabolism of triglycerides-rich lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 255-260.
- High-Density Lipoprotein and Coronary Artery Disease: The Fibrate Renaissance. *Am J Cardiol* 2001; Vol 88.
- Llaverias G, Laguna JC, Alegret M. Pharmacology of the ACAT Inhibitor Avasimibe (CI-1011). *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 33-50.
- Morton RE. CETP and its plasma regulator: lipid transfer inhibitor protein. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 321-327.
- Norata GD, Catapano AL. Lipid lowering activity of drugs affecting cholesterol absorption. *Nutrition Metabolism Cardiovascular Disease* 2004; 14: 42-51.
- Norata GD, Pellegatta F, Catapano AL. PPARs e Patologie Cardiovascolari. *Italian Heart Journal Supplement* 2003; 4: 8-18.
- Norata GD, Pirillo A, Catapano AL. Statins and oxidative stress during atherogenesis. *Journal of Cardiovascular Risk* 2003; 10: 181-189.
- Pineda Torra I, Gervois P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 151-159.
- Sacks et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 1001-1009.
- Santamarina-Fojo S, remaley AT, Neufeld EB, Brewer HB. Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter. *J Lipid Res* 2001; 42: 1339-1345.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Sniderman AD, Zhang XJ, Cianflone K. Governance of the concentration of plasma LDL: a reevaluation of the LDL receptor paradigm. *Atherosclerosis* 2000; 148: 215-229.
- Staels B et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipid metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-2093.
- Turley SD, Dietschy JM. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level. *Prev Cardiol* 2003; 6: 29-33.
- Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. HDL and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 13-27.