

Ipercolesterolemia e trattamenti ipocolesterolemizzanti

L'ipercolesterolemia, soprattutto la forma legata all'aumento della frazione di colesterolo circolante legata alle LDL, è uno dei principali fattori di rischio dell'*aterosclerosi* e delle malattie cardiovascolari da questa causate. Pertanto è raccomandato lo screening dei livelli di colesterolo plasmatico nei soggetti asintomatici oltre i 39 anni di età. Sono ritenuti accettabili livelli ematici di colesterolo inferiori a 200 mg/dL, mentre in caso di valori superiori è necessaria l'analisi delle lipoproteine sieriche per valutare i livelli di colesterolo LDL. Nel caso di valori moderatamente aumentati viene consigliata una dieta con un contenuto di colesterolo inferiore a 300 mg/die e con un ridotto apporto calorico, in cui i lipidi alimentari assicurino non più di un terzo del contenuto calorico totale, al fine di raggiungere il peso corporeo ideale.

Nei casi in cui le restrizioni alimentari non siano sufficienti a riportare la colesterolemia a valori normali occorre fare ricorso al trattamento farmacologico. I farmaci di elezione a questo scopo sono le **statine**, inibitori della 3-idrossi-3-metil-glutaril CoA riduttasi, l'enzima regolatore dell'intera via biosintetica del colesterolo (vedi la scheda 8.4, «Le reazioni della biosintesi del colesterolo»). Le statine sono strutturalmente simili all'acido mevalonico, il prodotto della reazione catalizzata dall'HMG-CoA riduttasi con la proprietà di inibirne l'attività. Le prime statine (*lovastatina*, *compattina*) erano molecole di origine fungina, ma oggi si utilizzano prevalentemente derivati sintetici (*atorvastatina*, *pravastatina*) dotati di migliori e più efficaci proprietà.

Normalmente la combinazione della terapia farmacologica con un regime alimentare appropriato è sufficiente a tenere sotto controllo i valori di colesterolemia. Tuttavia esistono condizioni di ipercolesterolemia causate da alterazioni genetiche in cui tali trattamenti non sono sufficienti. La principale malattia genetica legata a un dismetabolismo del colesterolo è l'**ipercolesterolemia familiare**. Altre forme di ipercolesterolemia causate da lesioni genetiche sono il **deficit familiare di HDL** e la **malattia di Tangier**, patologie molto rare dovute a mutazioni della *proteina ABC1*. Entrambe si presentano con l'assenza (omozigoti) o con la presenza di livelli particolarmente bassi (eterozigoti) di colesterolo HDL. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che, sebbene comportino una sostanziale riduzione del colesterolo HDL circolante, tali mutazioni non sono associate a un significativo aumento dei livelli di trigliceridi o di

lipoproteine LDL, e quindi al rischio di malattie cardiovascolari.

La proteina ABC1 è un trasportatore attivo del colesterolo che a tale scopo utilizza l'idrolisi dell'ATP; normalmente, nelle cellule ricche di colesterolo essa interagisce con l'apolipoproteina A-I che fa parte delle HDL dopo essere stata internalizzata nella cellula per endocitosi e quindi nuovamente secreta carica del colesterolo cellulare. Essa quindi agisce come una pompa di efflusso del colesterolo dalle cellule operandone il trasporto inverso. Questa via di eliminazione del colesterolo dalla cellula rappresenta un'alternativa a quella più nota che prevede l'interazione di una particella HDL con un particolare recettore di una cellula ricca di colesterolo. A seguito dell'interazione, il colesterolo passa dalla membrana cellulare, ove è massicciamente presente, all'interno della particella HDL e quindi viene portato via. Entrambe queste vie assicurano il trasporto del colesterolo dai tessuti al fegato, dove torna a far parte del pool del colesterolo epatico grazie alla captazione delle HDL da parte delle cellule epatiche mediante *endocitosi mediata da recettore*.

Infine una malattia genetica che si manifesta con accumulo di esteri del colesterolo particolarmente nelle cellule epatiche è nota come **deficit di lipasi acida lisosomiale** (figura). Questo enzima catalizza l'idrolisi degli esteri del colesterolo nei lisosomi e pertanto partecipa alla regolazione del metabolismo di tale lipide rendendolo disponibile in forma libera per le esigenze della cellula. Si tratta di una patologia autosomica recessiva di solito diagnosticata solo in età adulta, che si manifesta con una precoce e grave forma di aterosclerosi.

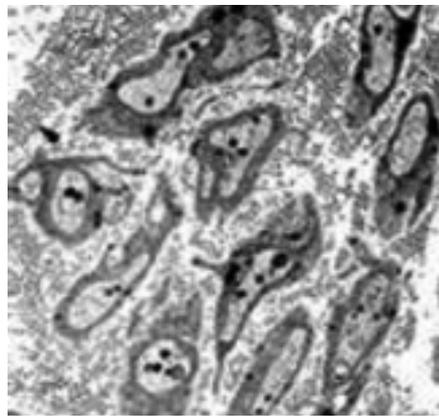


Figura Accumuli di colesterolo (le macchioline nere) all'interno di cellule epatiche in un soggetto affetto da deficit di lipasi acida lisosomiale.