

ASSETTO LIPIDICO E TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI: UN'ALTRA PROSPETTIVA

Ora che l'onda di piena del COVID-19 sembra - con tutte le cautele del caso - fare un po' meno paura, la letteratura medica riprende a offrire spunti di riflessione sui temi che, prima dell'epidemia, attiravano la maggiore attenzione degli addetti ai lavori. È il caso del contributo comparso sul fascicolo di JAMA pubblicato online il 22 luglio (1), nella rubrica *JAMA Insights*. Si parla dello studio del metabolismo lipidico: non in termini astrattamente accademici, ma molto pratici, ossia valutando i test di laboratorio correntemente disponibili e il loro utilizzo ottimale in relazione alle possibilità farmacologiche utilizzabili oggi e nel prossimo futuro. Lo scopo della presente nota è, come sempre, stimolare la lettura critica del lavoro originale.

Breve richiamo di fisiopatologia biochimica

Ci sono due attori protagonisti nel metabolismo lipidico umano: colesterolo e trigliceridi. Entrambi vengono assemblati nel fegato a una proteina, l'Apo B 100, e vengono immessi nel torrente circolatorio come particelle a bassissima densità (VLDL, *Very Low Density Lipoproteins*). I trigliceridi sono in gran parte rapidamente rimossi per l'azione di un enzima chiamato lipoprotein-lipasi, e le particelle che ne vengono svuotate diventano progressivamente più dense, prima come VLDL-residui ("*remnants*") e poi come LDL (*Low Density Lipoproteins*), ma la componente proteica rimane immutata ed è capace - date le ridotte dimensioni (< 70 nm) - di attraversare liberamente la parete endoteliale in entrambi i sensi per ritornare in circolo tramite il sistema linfatico, oppure rimanere intrappolata nella parete dei vasi sanguigni. In questo caso i macrofagi cominciano a liberare colesterolo dalle lipoproteine e inizia la formazione della placca ateromasica. Con l'andar del tempo, la placca si ingrandisce e fornisce la base per lo sviluppo della malattia.

La misura dei lipidi in laboratorio

Nonostante il ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi, la richiesta di misurare l'APO B non viene normalmente inclusa negli esami prescritti per valutare il metabolismo lipidico. Ci si basa comunemente sulla misura del colesterolo totale, dei trigliceridi e sulla stima calcolata (dividendo per 5 la concentrazione dei trigliceridi in mg/dL) del colesterolo contenuto nelle LDL (LDL-C). Un ulteriore parametro stimato è il "colesterolo non-HDL", che è il numero ottenuto dalla sottrazione di HDL-C dal valore del colesterolo totale. In pratica un calcolo su un calcolo. È possibile che questa pratica abbia indotto incertezza e confusione nel determinare il ruolo di lipidi e lipoproteine nella gestione della malattia cardio-vascolare (CV) aterosclerotica, come si deduce dalla lettura delle Linee Guida di pratica clinica finora pubblicate (2). In tutte queste raccomandazioni si indica la necessità di ridurre la concentrazione di LDL-C, favorendo lo stimolo alla sovra-espressione del recettore per le LDL, in grado di captare le particelle ed eliminarle e ridurre la concentrazione in circolo, con l'utilizzo di farmaci come le statine, l'ezetimibe e gli inibitori della convertasi proproteina subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Si preferiva agire sul meccanismo di rimozione piuttosto che direttamente su altri meccanismi o sul livello dei trigliceridi, in quanto i farmaci in grado di agire in questa direzione non sembravano dare effetti eclatanti. Studi recenti (3) hanno dimostrato l'efficacia di un agente (anacetrapib) in grado di bloccare l'assemblaggio degli esteri colesterinici sulle lipoproteine e che il beneficio di questo blocco è proporzionale alla quantità di particelle circolanti misurata dalla concentrazione di APO B piuttosto che da quella del colesterolo totale. In altri studi di randomizzazione mendeliana (3,4) è stata evidenziata una correlazione diretta tra concentrazione di APO B e varianti genetiche che mimano gli effetti di terapie in grado di ridurre i livelli di LDL-C e trigliceridi, mentre le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi erano molto variabili. Presi insieme, **questi dati suggeriscono che il rischio di malattia CV dipenda soprattutto dal numero di APO B circolanti ed è indipendente dal tipo di lipidi che questa proteina veicola.**

Implicazioni per il futuro

Le nuove evidenze della ricerca possono aiutare a disegnare una nuova strategia basata sulla riduzione della concentrazione di APO B circolante. Le Linee Guida europee delle Società di Cardiologia e di Aterosclerosi (5), pubblicate nel 2019 raccomandano il dosaggio plasmatico di APO B nella gestione delle dislipidemie, ipotizzando l'impiego di nuovi farmaci in grado di ridurre significativamente i livelli di trigliceridi nei casi in cui l'alterazione principale sia l'ipertrigliceridemia senza aumento di colesterolo. Questo ipotetico nuovo farmaco andrebbe ad



aggiungersi efficacemente a quelli già disponibili, come le statine, che favoriscono l'espressione del recettore per le LDL, mentre farmaci in grado di ridurre direttamente l'LDL-C sono la scelta più efficace per i casi con livelli di trigliceridi non aumentati (nella maggior parte dei pazienti, il 90% delle APO B circolanti è rappresentato da LDL). Il dosaggio delle apolipoproteine non è una novità. Chi scrive questa nota è sufficientemente vecchio da ricordare che già agli inizi degli anni '80 dello scorso millennio queste molecole avevano goduto di una estesa popolarità, e il rapporto tra APO A e APO B era stato proposto come utile nella diagnosi e nel monitoraggio delle dislipidemie. Poi, come troppo spesso succede in Medicina (e non solo), all'iniziale entusiasmo sfrenato ha fatto seguito un pessimismo assoluto per la mancata evidenza di benefici nella pratica clinica a fronte di costi diagnostici aumentati, e questi parametri sono usciti quasi completamente dall'orizzonte della *routine* clinica, pur mantenendo uno spiccato fascino per i cultori della materia. Oggi, grazie alle nuove conoscenze e ai miglioramenti nella standardizzazione dei dosaggi (6), è possibile recuperare questi marcatori e inquadrali in una strategia diagnostico-terapeutica che sembra promettere una gestione più efficace di patologie così frequenti e ancora pesantemente gravate da esiti negativi.

Bibliografia

1. Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL. Lipids and lipoproteins in 2020. JAMA [2020, DOI: 10.1001/jama.2020.5685](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5685).
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [2019, 73: 3168-209](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.016).
3. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. JAMA [2019, 321: 364-73](https://doi.org/10.1001/jama.2019.321.364-73).
4. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. JAMA [2017, 318: 947-56](https://doi.org/10.1001/jama.2017.318.947-56).
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J [2020, 41: 111-88](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz035).
6. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, et al. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein Bb values by use of International Reference Material. Clin Chem [1994, 40: 586-92](https://doi.org/10.1093/clinchem/40.4.586-92).