

ADI



ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA

TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE **delle DISLIPIDEMIE**

a cura di

Antonio Caretto

e del **Gruppo di studio ADI sulle Dislipidemie:**

Enrico Bertoli, Antonio Costa, Giuseppe Fatati, Valeria Lagattolla,

Carlo Lesi, Rosalba Mattei, Santo Morabito

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

Depositato presso l'Agenzia del Farmaco in data 12 Novembre 2009

© 2009 by



Edizioni Helios Srl - Via A. Canova, 12 - 20145 Milano

Tutti i diritti sono riservati all'Autore

nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo

(compresi microfilms e copie fotostatiche)

senza il permesso scritto dello stesso.

ADI



ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA

TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE **delle DISLIPIDEMIE**

a cura di

Antonio Caretto

e del **Gruppo di studio ADI sulle Dislipidemie:**

Enrico Bertoli

Antonio Costa

Giuseppe Fatati

Valeria Lagattolla

Carlo Lesi

Rosalba Mattei

Santo Morabito

Prefazione

L'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), nata nel 1950, è una società scientifica di interesse nutrizionale e metabolico avendo tra i suoi scopi quello di promuovere e sostenere tutte le iniziative scientifiche, epidemiologiche, culturali e didattiche finalizzate principalmente alle varie problematiche di carattere nutrizionale, dietologico e dietoterapico. Tali innumerevoli iniziative sono state realizzate sotto varie forme dall'ADI nel corso di tutti questi anni, svolgendo, nel nostro territorio nazionale, un ruolo importante nello sviluppo sia della dietetica e nutrizione clinica e della cultura di una sana alimentazione, che degli interventi nutrizionali finalizzati alla prevenzione e cura delle malattie nelle quali la terapia medica nutrizionale svolge un ruolo importante.

È stata ampiamente dimostrata la correlazione tra malattie croniche (come obesità, sindrome metabolica, diabete mellito tipo 2, dislipidemia, malattie cardiovascolari) e determinate abitudini alimentari (alimenti, gruppi di alimenti e nutrienti), con l'evidenza del ruolo eziopatogenetico svolto da fattori nutrizionali e viceversa, e con l'identificazione di determinati pattern alimentari associati ad aumentata longevità.

L'aumentata incidenza di queste malattie croniche nei paesi sviluppati ha portato che la malattia cardiovascolare ne rappresenti la più alta causa di mortalità.

La riduzione della mortalità per malattie coronariche è dovuta più ai progressi ottenuti nella cura dei fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa e dislipidemia, che non a quelli più modesti relativi alla cura dell'obesità e del diabete.

Il miglioramento dell'alimentazione e dello stile di vita è una componente fondamentale delle strategie riconosciute dalle società scientifiche internazionali per prevenire le cardiovasculopatie. Specifici obiettivi sono di attuare una sana alimentazione, ottenendo un peso corporeo ideale, livelli raccomandati di lipoproteine a bassa densità LDL-colesterolo, lipoproteine ad alta densità HDL-colesterolo, e trigliceridi, livelli di pressione arteriosa nella norma, praticare attività fisica ed evitare l'esposizione al fumo di tabacco.

L'aterosclerosi è molto di più che un semplice accumulo di eccesso lipidico nelle pareti arteriose che porta alla progressiva ostruzione vasale, in effetti deve essere pensata come una malattia infiammatoria coinvolgente molte risposte molecolari e cellulari. Mediatori e cellule infiammatorie partecipano ad ogni stadio del processo aterogenetico. L'iperlipidemia, l'ipertensione arteriosa e prodotti derivati dal fumo di sigarette possono iniziare e perpetuare il processo infiammatorio. Tuttavia, uno dei fattori chiave che dà inizio a questa infiammazione sono le LDL ossidate, quando in eccesso sono captate dai macrofagi con rilascio di mediatori infiammatori, che portano all'ispessimento e/o rottura della placca aterosclerotica con possibile successivo evento clinico, come infarto miocardico o cerebrale. Pertanto, data anche la documentata associazione tra dislipidemia e cardiovasculopatia, il controllo ottimale della iperlipidemia svolge un ruolo determinante nella prevenzione primaria e secondaria di queste malattie vascolari e può essere considerata come una terapia anti-infiammatoria e placca stabilizzante.

La Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione clinica ADI ha creato un gruppo di studio sulle dislipidemie, che possa studiare ed implementare le indicazioni nutrizionali, in grado di svolgere un ruolo preventivo nei confronti delle malattie cardiovascolari, ottenendo una ottimizzazione dei valori della lipidemia. Questo libro racchiude la caratterizzazione delle dislipidemie con le raccomandazioni terapeutiche medico nutrizionali e di stile di vita, indispensabili per ottenere l'obiettivo preventivo-terapeutico sulle dislipidemie.

Giuseppe Fatati e Antonio Caretto

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie



Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie



Indice

- **Fisiologia del metabolismo lipidico** *pag. 9.*
Rosalba Mattei
- **Diagnostica delle dislipidemie: una revisione critica** *pag. 15*
*Massimo Boemi, Cristina Gatti, Gianna Ferretti,
Tiziana Bacchetti, Enrico Bertoli*
- **Classificazione delle dislipidemie** *pag. 31*
Costa A, Pedrolli C, Valzolgher L
- **Lipidi, Sindrome metabolica e Rischio cardiovascolare** *pag. 45*
Giuseppe Fatati, Eva Mirri, Stefano Coaccioli, Adolfo Puxeddu
- **Terapia medica nutrizionale dell'ipercolesterolemia** *pag. 53*
Antonio Caretto, Valeria Lagattolla, Gianfranco Abbaticchio
- **Terapia dietetica dell'ipertrigliceridemia** *pag. 69*
Santo Morabito
- **Trattamento dietetico delle alterazioni metaboliche associate alle dislipidemie** *pag. 79*
C. Lesi, L. Valeriani, L. Zoni, L. Andrini, E. Giaquinto, M.T. Fabozzi
- **Schemi Dietetici e Alimenti per Ipercolesterolemia e Ipertrigliceridemia** *pag. 87*
V. Lagattolla, A. Sturdà, C. Nitti, S. Giunta, A.R. Sabbatini, A. Caretto
- **Algoritmo del Trattamento delle Iperlipidemie** *pag. 108*
Antonio Caretto

Fisiologia del metabolismo lipidico

Rosalba Mattei

Scienze Tecniche Dietetiche Applicate

Direttore U.O.C. Dietetica Medica Università degli Studi di Siena

I lipidi sono molecole organiche la cui caratteristica comune è la loro insolubilità in acqua dovuta alla polarità nulla o scarsa delle loro molecole; risultano di conseguenza solubili in etere, cloroformio o altri solventi apolari.

Questa definizione comprende un gran numero di composti con proprietà comuni e somiglianza di composizione.

In base al grado di complessità i lipidi possono essere suddivisi in tre classi:

- *lipidi semplici: trigliceridi, cere, terpeni;*
- *lipidi composti: fosfolipidi, glicolipidi, lipoproteine;*
- *lipidi derivati: steroidi.*

I lipidi differiscono tra loro per la lunghezza della catena di atomi di carbonio, per il grado di insaturazione e per la presenza di ramificazioni. Essi svolgono molteplici funzioni nell'organismo:

- *strutturale: come componenti delle membrane biologiche;*
- *ormonale: come precursori di ormoni e vitamine (colesterolo) e delle prostaglandine (AGE);*
- *energetica: fornendo energia.*

Essi sono inoltre necessari per la protezione e il sostegno degli organi, fungono da isolanti termici e, secondo la loro localizzazione, conferiscono le caratteristiche somatiche peculiari dei due sessi.

Nei Paesi occidentali circa il 40% dell'apporto energetico alimentare dell'adulto deriva dai lipidi. I lipidi più abbondanti nella dieta, 98% circa, sono rappresentati dai triacilgliceroli o trigliceridi e la restante quota da fosfolipidi, colesterolo e steroli vegetali. Miscele di trigliceridi costituiscono la maggior parte dei lipidi di origine vegetale (oli e margarine) e di origine animale (burro, lardo, strutto).

Il grado di insaturazione ne influenza lo stato fisico; inoltre, il punto di fusione di un acido grasso aumenta con la lunghezza della catena carboniosa e diminuisce con il numero dei doppi legami. Ad esempio, a temperatura ambiente la trioleina (olio di oliva) è liquida, mentre la tristearina (lardo) è solida.

I trigliceridi, lipidi composti da una molecola di glicerolo cui sono uniti tramite legame estere tre catene di acidi grassi (AG), solitamente diversi, con disposizione tipica secondo il tipo di lipide, sono costituenti importanti delle membrane biologiche. Gli AG presenti nei sistemi biologici contengono un numero pari di atomi di carbonio, in quanto la loro sintesi avviene per successive condensazioni di unità bicarboniose; quelli a lunga catena con 16 e 18 atomi di carbonio sono i più comuni componenti dei fosfolipidi, non sono solubili in acqua, mentre lo sono gli acidi grassi a media catena (C8-10) che sono trasportati ai tessuti prevalentemente per via ematica (vena porta), anziché per via linfatica non formando necessariamente chilomicroni.

Gli acidi grassi possono essere saturi e insaturi e a loro volta si distinguono in monoinsaturi e polinsaturi; nei trigliceridi di origine animale essi sono essenzialmente di tipo saturo e a catena lunga. Tra i grassi animali di tipo saturo i più comuni sono il palmitico a 16 carboni e lo stearico a 18. I lipidi di origine vegetale costituiti prevalentemente da grassi saturi sono l'olio di palma, l'olio di cocco e il burro di cacao.

Gli AG insaturi si ritrovano prevalentemente nei vegetali e negli animali che vivono a basse temperature; i più importanti sono l'oleico, tra i monoinsaturi, il linoleico e il linolenico tra i polinsaturi. L'acido oleico è l'acido grasso predominante negli oli di oliva, il suo contenuto può oscillare tra il 59% e l'80% e può risultare normalmente minore per i prodotti dei climi caldi. La presenza di doppi legami determina la possibile formazione di isomeri. Negli acidi grassi insaturi prevalgono gli isomeri *cis* e questo rappresenta un fattore di grande rilevanza nutrizionale dal momento che tali forme sono facilmente metabolizzate dall'organismo umano a differenza di alcuni isomeri *trans*, ritenuti responsabili di favorire l'insorgenza di patologie come le malattie cardiovascolari e il diabete.

Gli acidi grassi monoinsaturi *trans* generalmente non si trovano nei grassi naturali e la loro presenza indica un avvenuto trattamento di retifica e in pratica di idrogenazione degli oli vegetali, se non addirittura di una sintesi artificiale. Gli acidi grassi monoinsaturi, a seguito di ulteriori idrogenazioni, possono dar luogo ad acidi polinsaturi che in alcuni casi, a parità di lunghezza della catena carboniosa e del grado di insaturazione, si possono differenziare per la reciproca posizione dei doppi legami. Gli acidi grassi che hanno un doppio legame a 6 o a 3 atomi

di carbonio dal fondo della catena, dalla parte del gruppo metile (ω -6 e ω -3) non possono essere sintetizzati dall'organismo umano; devono essere quindi introdotti con l'alimentazione e per questo sono detti essenziali.

Gli acidi grassi essenziali (EFA) sono l'acido linoleico e α -linolenico. Da questi l'uomo sintetizza tutti gli altri polinsaturi con processi di allungamento della catena carboniosa e di deidrogenazione. Si ottengono così due serie di composti: n-6 derivata dall'acido linoleico (C18:2) e n-3 derivata dall'acido linolenico (C18:3) dai quali, ad opera di diversi enzimi, tra i quali rivestono particolare importanza l'elongasi e la Δ^6 desaturasi, si ottengono rispettivamente l'acido arachidonico (C20:4) e l'eicosapentaenoico (C20:5). Ambedue le serie sono indispensabili per la sintesi di eicosanoidi, acidi grassi a 20 atomi di carbonio, precursori di prostaglandine, trombossani e leucotrieni. Gli acidi arachidonico, eicosapentaenoico e docosaesaenoico (C22:6) possono essere prodotti in quantità limitata dagli EFA: essi diventano, quindi, nutrienti essenziali quando l'apporto di EFA è insufficiente.

Gli acidi grassi ω -6 diffusi in tutti i prodotti vegetali, sono presenti nei semi della soia, nell'olio di canola e nell'olio di pesce. Gli acidi grassi ω -3, tipici del mondo acquatico, sono presenti principalmente nel pesce, nel fitoplancton e in alcuni oli vegetali, come l'olio di oliva, girasole e mais e nei semi di soia e vegetali simili. In natura i doppi legami degli acidi grassi polinsaturi si presentano prevalentemente isolati salvo pochi esempi di acidi grassi a doppi legami coniugati.

Attualmente molta attenzione è stata posta sulla necessità di inserire nella dieta acidi grassi con doppi legami coniugati, di cui una delle poche fonti naturali è rappresentata dal grasso del latte in cui è contenuto un particolare ω -6, il CLA (acido linoleico coniugato), in relazione alle loro attività biologiche con effetti di modulazione della funzionalità immunitaria e con proprietà anticancerogena, antidiabete, antiobesità, antitrombotica ed antiaterosclerotica. I triacilgliceroli rappresentano anche la principale riserva energetica per tutti i tessuti dell'organismo ad eccezione degli eritrociti e del cervello e sono depositati prevalentemente negli adipociti. I trigliceridi rappresentano la forma di deposito e di trasporto dei grassi mentre dagli acidi grassi, la fonte di energia, tramite la β -ossidazione, infatti, si ricavano 9 kcal/g di grasso. In condizioni fisiologiche la quantità totale dei trigliceridi del fegato è regolata in gran parte dalla velocità di utilizzazione a scopo energetico.

I fosfolipidi, costituenti essenziali di tutte le cellule, sono particolarmente concentrati nei mitocondri, nei microsomi e nelle membrane plasmatiche. Rappresentano la principale classe di lipidi di membrana, prevalentemente sotto forma di glicerofosfolipidi. Essi in genere derivano dall'acido glicerofosforico, dove due gruppi alcolici del glicerolo sono esterificati con acidi grassi di varia lunghezza e grado di insaturazione, mentre il terzo, nella forma più semplice, è esterificato con acido fosforico con formazione di acidi fosfatidici; anche il gruppo ossidrilico del residuo dell'acido fosforico può essere legato ad altre molecole.

I fosfolipidi, in particolare cefaline e lecitine, con glicolipidi, colesterolo e glicoproteine costituiscono le membrane cellulari. I fosfolipidi di membrana contengono acidi grassi per il 50% insaturi con uno o più doppi legami, le cui dimensioni e grado di insaturazione, unitamente al colesterolo, influenzano la fluidità delle biomembrane, rendendole al tempo stesso stabili e flessibili.

I fosfolipidi essendo molecole anfipatiche, a contatto con l'acqua si organizzano in strutture a *doppio strato*, dove le molecole lipidiche si raffrontano, ponendo all'interno la parte idrofoba e all'esterno le funzioni polari; in questo modo si dispongono nelle membrane cellulari, oppure in vescicole tridimensionali formando i liposomi.

I fosfolipidi pur avendo struttura chimica piuttosto variabile hanno proprietà fisiche simili essendo liposolubili; sono trasportati nel sangue con le lipoproteine e hanno funzione strutturale. Comprendono molecole di varia complessità e sono classificati in tre classi principali: lecitine, cefaline e sfingomieline. Tra le più importanti ricordiamo la fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina, fosfatidil glicerolo, fosfatidilinositolo e la sfingomielina, unico sfingolipide che contiene un gruppo fosforico.

Per la formazione di alcuni fosfolipidi sono necessarie delle sostanze specifiche come ad esempio la colina per la formazione di lecitina e inositolo per la formazione di alcune cefaline.

La sintesi dei trigliceridi avviene soprattutto nel fegato, nel tessuto adiposo e nell'intestino, mentre la sintesi dei fosfolipidi avviene in tutte le cellule dell'organismo esclusi gli eritrociti. I fosfolipidi svolgono numerose funzioni; sono importanti e a volte essenziali componenti delle lipoproteine, necessari per il processo della coagulazione, presenti nel tessuto nervoso dove la sfingomielina svolge funzione isolante nella guaina mielinica, sono donatori di radicali fosforici.

Le funzioni strutturali che essi esplicano assieme al colesterolo sono di primaria importanza soprattutto nella costituzione delle membrane cellulari le quali non si possono formare senza sostanze insolubili in acqua.

Gli sfingolipidi sono caratterizzati dalla presenza nella molecola, al posto del glicerolo, di un amminoalcol insaturo: la sfingosina, che è sintetizzata mediante condensazione e decarbossilazione ossidativa della serina con il palmitato. La struttura caratteristica da cui derivano gli sfingolipidi è il ceramide, ammido della sfingosina, che rappresenta il precursore della sfingomielina e dei glicosfingolipidi.

I glicolipidi o glicosfingolipidi derivano dal ceramide al quale sono unite con legame β -glicosidico una o più molecole glucidiche.

Possono essere classificati in: cerebrosidi, sulfatidi, globosidi e gangliosidi. I più semplici sono rappresentati dai cerebrosidi, composti elettricamente neutri distinti in galattocerebrosidi, se al ceramide è legato il galattosio e glucocerebrosidi, se il monosaccaride attaccato alla sfingosina è il glucosio. I sulfatidi sono galattocerebrosidi in cui l'ossidrile 3 dello zucchero è esterificato con acido fosforico.

I globosidi sono cerebrosidi la cui porzione saccaridica contiene due o più monosaccaridi e almeno una unità di N-acetil-galattosamina.

I gangliosidi rappresentano il gruppo più complesso e consistono in glicolipidi la cui catena olisaccaridica contiene acido sialico, sono abbondanti nella materia grigia del cervello ed anche nelle membrane cellulari di altri tessuti.

Il colesterolo è una molecola dalle molteplici funzioni, con bassa solubilità in ambiente acquoso e molto solubile nei grassi, che contiene 27 atomi di carbonio: 17 di questi formano una struttura ciclica di base, il ciclo-pentanoperidrofenantrene, 2 sono in gruppi metilici angolari e 8 formano una catena laterale alchilica.

È un costituente delle membrane cellulari, delle lipoproteine e inoltre è precursore degli acidi biliari, degli ormoni steroidei e della vitamina D.

Teoricamente tutte le cellule sono in grado di sintetizzare colesterolo, con sede prevalente nel fegato e in quantità più ridotta nell'intestino, corteccia surrenale e gonadi, dall'acetil-CoA, precursore ad alta energia.

Ogni giorno il nostro organismo assorbe a livello intestinale una certa quantità di colesterolo (colesterolo esogeno) e ne produce una quantità ancora maggiore (colesterolo endogeno).

Nell'organismo il colesterolo di origine esogena deriva dal regime alimentare, ma la quota prevalente, endogena, è sintetizzata dall'organismo indipendentemente dalla quota introdotta con gli alimenti. Il colesterolo della dieta è trasportato prevalentemente in forma libera al fegato diversamente dalla porzione presente nelle lipoproteine VLDL e LDL che si trova in forma esterificata.

Gli esteri del colesterolo, meno solubili in acqua, sono localizzati all'interno delle lipoproteine, mentre il colesterolo libero è disposto sulla superficie esterna. L'aumento della quantità di colesterolo ingerito giornalmente determina solo un piccolo aumento della concentrazione plasmatica, sebbene la risposta individuale possa variare sensibilmente. L'assorbimento intestinale, infatti, non può superare valori attorno a 1 grammo al giorno; inoltre, quando il colesterolo è ingerito, determina un aumento della colesterolemia con conseguente inibizione del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi, enzima necessario alla sua sintesi endogena, attuando in tal modo un sistema intrinseco di controllo a feedback che regola la concentrazione del colesterolo plasmatico.

D'altra parte, seguendo una dieta a base di grassi saturi, la colesterolemia può aumentare anche in maniera considerevole e ciò è dovuto alla deposizione di grassi nel fegato da cui ne deriva una maggiore quantità di acetil-CoA disponibile nelle cellule epatiche per sintetizzare colesterolo.

Pertanto, per ridurre il tasso di colesterolo circolante, risulta di primaria importanza seguire una dieta a basso contenuto di grassi saturi piuttosto che di colesterolo. Il colesterolo, inoltre, può essere convertito in ormoni steroidei e ciò avviene esclusivamente in tre organi: corteccia surrenale, ovaie, testicoli, formando rispettivamente corticosteroidi, estrogeni e androgeni; la via biosintetica comporta sostanzialmente reazioni di idrolisi di legami carbonio-carbonio e reazioni di idrossilazione. Il colesterolo, fornito dagli alimenti o sintetizzato nelle cellule epatiche nel corso del metabolismo dei grassi, può essere utilizzato per la produzione di acidi biliari e quindi essere convertito negli acidi colico e chenodesossicolico i quali coniugandosi con la glicina e la taurina formano acidi glico- e tauroconiugati che sotto forma dei rispettivi sali sono secreti con la bile.

Le lipoproteine sono dei complessi lipoproteici di diversa dimensione e densità, secrete nel plasma dal fegato e dall'intestino.

Rappresentano il mezzo di trasporto dei trigliceridi, del colesterolo e altri lipidi. Le lipoproteine trasportano anche vitamine liposolubili quali le vitamine A ed E.

La loro classificazione si basa sulla densità: le meno dense (VLDL) rappresentate dai chilomicroni, molto ricche in trigliceridi e con scarso contenuto di proteine, sulle quali agisce l'enzima lipoproteinlipasi (LPL) che idrolizza

zando i trigliceridi le trasforma in particelle residue o remnant, a densità intermedia (IDL); queste possono essere riassorbite dal fegato oppure, in seguito ad ulteriori perdite di trigliceridi, trasformarsi in lipoproteine a bassa densità (LDL); infine le più dense (HDL) sono caratterizzate da ridotto contenuto lipidico ed elevata componente proteica.

È possibile classificare le lipoproteine anche in base alla mobilità elettroforetica. Attualmente per riconoscere un disordine metabolico lipidico le dislipidemie sono definite secondo una classificazione genotipica delle iperlipoproteinemie o in base alle concentrazioni plasmatiche di colesterolo, trigliceridi e colesterolo HDL.

Per quanto concerne le loro funzioni, i chilomicroni trasportano i lipidi assunti con gli alimenti dall'intestino, attraverso la linfa e il sangue, ai tessuti periferici senza passare attraverso il fegato. Le VLDL trasportano trigliceridi dal fegato ai tessuti periferici e le LDL rappresentano il principale mezzo di trasporto del colesterolo.

Il colesterolo non utilizzato è quindi trasportato tramite le HDL dalla periferia dell'organismo al fegato.

DIGESTIONE E ASSORBIMENTO

I grassi contenuti nella dieta sono rappresentati prevalentemente dai trigliceridi, grassi neutri presenti negli alimenti di origine animale e in misura minore negli alimenti di origine vegetale. Sono presenti inoltre fosfolipidi, esteri del colesterolo che contengono grassi, acidi grassi non esterificati (NEFA) e il colesterolo, composto sterolico che non contiene acidi grassi ma che, per alcune caratteristiche, per la sua derivazione e per le modalità di metabolizzazione da un punto di vista dietetico, viene assimilato ai grassi stessi.

Tutti gli enzimi digestivi, ad eccezione della lipasi linguale, sono delle idrolasi e sono sintetizzati come zimogeni inattivi, attivati solo successivamente, quando sono secreti nel lume del tratto gastrointestinale.

Per dare inizio al processo digestivo dei grassi è necessario un cambiamento della loro forma fisica che si realizza attraverso un processo di emulsione dal momento che la natura idrofobica dei lipidi non consente l'azione degli enzimi digestivi idrosolubili, e una frammentazione delle particelle lipidiche è necessaria per aumentare la superficie totale favorendo così l'attacco enzimatico.

La digestione dei grassi ha inizio nello stomaco, dove il calore e i movimenti peristaltici favoriscono la liquefazione e l'emulsione dei lipidi, ad opera della lipasi linguale e di quella gastrica secreta dalle ghiandole del fondo dello stomaco. Gli acidi grassi derivanti dai processi digestivi si comportano come surfattanti favorendo, assieme ai fosfolipidi, la frammentazione delle goccioline lipidiche, aumentando di conseguenza la velocità di idrolisi dei trigliceridi.

I lipidi emulsionati raggiungono quindi il duodeno dove prosegue il processo di emulsione per azione dei sali biliari e del fosfolipide lecitina contenuti nella bile rilasciata dal fegato e continua la digestione dei trigliceridi ad opera della lipasi pancreatica. Tale enzima è inattivo in presenza dei sali biliari e necessita quindi di una attivazione da parte della co-lipasi secreta dal pancreas.

L'azione della lipasi pancreatica produce principalmente 2-monoacil-glicerolo (2-MAG) che viene assorbito dagli enterociti assieme agli acidi grassi.

Nel succo pancreatico sono contenuti inoltre la colesterolo-esterasi che idrolizza gli esteri del colesterolo e la fosfolipasi A2 che catalizza l'idrolisi dei fosfolipidi.

Il trasporto dei lipidi attraverso l'ambiente acquoso dell'intestino è favorito dalla trasformazione, ad opera dei sali biliari, delle goccioline lipidiche in micelle, strutture che consentono l'assorbimento degli acidi grassi e dei 2-MAG digeriti da parte degli enterociti, per diffusione semplice attraverso la membrana plasmatica.

L'assorbimento degli acidi grassi da parte degli enterociti dipende dalla lunghezza della loro catena.

Gli acidi grassi a catena lunga e molto lunga sono ossidati nei perossisomi, organuli presenti in tutte le cellule nucleate e sono trasformati in acidi grassi a catena più corta, per la cui ulteriore ossidazione i perossisomi sono poco efficienti risultando invece particolarmente attivi per l'ossidazione degli acidi grassi ramificati come ad esempio l'acido fitanico.

All'interno dell'enterocita i 2-MAG e gli acidi grassi liberi a catena lunga vengono riesterificati nel reticolo endoplasmatico liscio a trigliceridi.

Una volta risintetizzato, il trigliceride viene rivestito, nel reticolo rugoso del Golgi, da uno strato formato da poche proteine, colesterolo, esteri del colesterolo e fosfolipidi dando luogo ai precursori intracellulari dei chilomicroni e delle VLDL. In questa forma i trigliceridi passano nella sottomucoosa della parete intestinale e quindi nei vasi chiliferi e nel plasma; il torrente sanguigno trasporta i chilomicroni e le VLDL ai tessuti: muscolo, fegato e tessuto adiposo in cui vengono utilizzati e depositati.

Gli acidi grassi a catena media o corta, vale a dire con meno di 10 atomi di carbonio, non necessitano dell'azione dei sali biliari per essere solubilizzati e passano quindi direttamente nel circolo portale. Gli acidi grassi a catena

carboniosa corta o media possono attraversare la membrana mitocondriale interna per diffusione passiva. Una volta entrati nelle cellule gli acidi grassi devono essere preliminarmente attivati nel citosol mediante legame al CoA, e sono quindi trasportati all'interno del mitocondrio mediante il sistema shuttle della carnitina che in tal modo garantisce un continuo rifornimento alla β -ossidazione.

Il colesterolo presente nel lume intestinale, di derivazione endogena ed esogena, si trova in forma esterificata e libera. Il colesterolo esterificato viene idrolizzato a libero ad opera della esterasi presente nel succo pancreatico e come tale viene incorporato nelle micelle miste dei sali biliari solubilizzandosi. In questa forma penetra per diffusione passiva nell'enterocita dove in parte viene riesterificato e assieme alla porzione libera è incorporato nei chilomicroni e nelle VLDL, dove la forma esterificata è nettamente prevalente, passa quindi nel torrente linfatico e infine nel sangue.

Nell'uomo l'assorbimento di colesterolo avviene nel duodeno e nella parte prossimale del digiuno.

I lipidi che vengono catabolizzati derivano dai trigliceridi presenti all'interno delle cellule muscolari, dai trigliceridi circolanti presenti nei complessi lipoproteici e dagli acidi grassi liberi circolanti mobilizzati dai trigliceridi del tessuto adiposo.

L'idrolisi dei trigliceridi, con formazione di glicerolo e acidi grassi, avviene nel citoplasma cellulare prima che inizi il catabolismo energetico.

La principale fonte di acidi grassi è rappresentata dal tessuto adiposo, dove gli adipociti sono particolarmente specializzati nella sintesi e immagazzinamento dei trigliceridi.

Gli acidi grassi, una volta usciti dalle cellule adipose, entrano nel torrente circolatorio dove si legano alle proteine plasmatiche come acidi grassi liberi (FFA), i quali giungono ai vari tessuti che li utilizzano come substrato.

L'idrolisi dei trigliceridi circolanti trasportati come complessi lipoproteici avviene ad opera della lipoprotein-lipasi (LPL), sintetizzata all'interno delle cellule ma localizzata sulla superficie delle cellule endoteliali.

L'adrenalina, la noradrenalina, il glucagone, l'ormone della crescita (GH), la corticotropina (ACTH), la tirotropina (TSH) e la vasopressina attivano la lipasi e quindi favoriscono l'idrolisi dei grassi e la mobilizzazione di FFA dai grassi di deposito.

Il catabolismo degli acidi grassi è un processo ossidativo che si realizza nei mitocondri tramite la β -ossidazione, nel corso della quale, attraverso una serie di reazioni, dalla lunga catena della molecola dell'acido grasso si ottengono frammenti di due atomi di carbonio. È utilizzato ATP in alcune reazioni di fosforilazione e, aggiunta acqua, si attua un passaggio di idrogeni ai nucleotidi FAD e NAD⁺ e infine avviene la formazione di acetil-CoA tramite il legame dei frammenti di acetile al coenzima A. Il ciclo continua finché tutto l'acido grasso è convertito in acetil-CoA, l'intermedio comune dell'ossidazione dei carboidrati e dei lipidi.

Gli atomi di idrogeno che si formano nella β -ossidazione sono ossidati nella catena respiratoria; l'acetil-CoA, nel muscolo, è ulteriormente metabolizzato per generare ATP e, nel fegato, è in gran parte utilizzato per la sintesi di corpi chetonici.

Per far progredire la β -ossidazione è necessario che sia disponibile ossigeno come accettore finale dell'idrogeno, altrimenti in condizioni anaerobiche l'idrogeno rimane sui nucleotidi FAD e NAD⁺ e il metabolismo lipidico si blocca.

BIBLIOGRAFIA

Testi consultati:

- 1) R. Mattei, Manuale di Nutrizione Clinica, Ed. FrancoAngeli, 2003.
- 2) G. Arienti, F. Brighenti, F. Fidanza, Alimentazione e Nutrizione, Ed. Guido Gnocchi, 1998.
- 3) J.W. Baynes, M.H. Dominiczack, Biochimica per le discipline biomediche, Ed. CEA, 2006.
- 4) N. Siliprandi, G. Tettamanti, Biochimica medica strutturale, metabolica e funzionale, Ed. PICCIN, 2007.
- 5) G. Rindi, E. Manni, Fisiologia Umana, Ed. Utet, 2001.
- 6) A.C. Guyton, J.E. Hall, Fisiologia medica, Ed. Masson, 2006.
- 7) Devlin Thomas M., Biochimica con aspetti clinici, Editore Idelson-Gnocchi, 2000.
- 8) W.D. McArdle, F.I. Katch, V.L. Katch, Principi di fisiologia applicata allo sport, Ed. CEA, 1997.

Diagnostica delle dislipidemie: una revisione critica

Massimo Boemi*, Cristina Gatti*, Gianna Ferretti, Tiziana Bacchetti, Enrico Bertoli

Istituto di Biochimica, Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione,

Università Politecnica delle Marche

U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche INRCA-IRCCS, Ancona

INTRODUZIONE

Le dislipidemie possono essere causate sia da fattori congeniti che acquisiti e sono caratterizzate da alterazioni qualitative e quantitative di lipidi e lipoproteine plasmatiche. Numerosi dati epidemiologici e studi condotti in modelli animali hanno contribuito ad accrescere la consapevolezza di un'associazione tra dislipidemie, aterosclerosi e patologie coronariche. L'incidenza di queste patologie è notevolmente aumentata e costituisce la principale causa di morte nei Paesi industrializzati e in molti Paesi in via di sviluppo.

Un aumento della colesterolemia, e in particolare dei livelli di LDL, è il determinante principale della malattia coronarica. Attualmente stanno emergendo nuovi fattori di rischio metabolico delle dislipidemie.

La valutazione di primo livello dell'assetto lipidico ha principalmente lo scopo di definire il rischio cardiovascolare nel singolo individuo o in popolazioni e di monitorare l'efficacia delle terapie ipolipemizzanti e si basa su metodiche d'indagine di larga diffusione il cui utilizzo e significato è spesso banalizzato. Va aggiunto che i dati di laboratorio non possono essere utilizzati tout-court nella diagnosi ma devono essere interpretati alla luce di una accurata anamnesi personale e familiare e di un attento esame clinico del soggetto.

Recenti indagini intese a valutare l'impatto di queste "raccomandazioni cliniche" nel trattamento delle dislipidemie in un contesto di elevato rischio cardiovascolare globale hanno evidenziato una scarsa attenzione da parte della medicina comunitaria, con un numero eccessivo di pazienti non indagati, non trattati o trattati in modo non idoneo.

DISLIPIDEMIE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Negli ultimi anni, molta attenzione è stata posta alla ricerca di nuovi fattori di rischio per lo sviluppo della patologia cardiovascolare: in particolare il *National Cholesterol Education Program (NCEP)*, *Adult Panel III (ATPIII)* ha fornito una precisa indicazione sui fattori di rischio della cardiopatia coronarica (CHD, *Coronary Heart Disease*) basandosi su studi epidemiologici su larga scala e ben controllati. ⁽¹⁾ I parametri da considerare per la stima del rischio sono l'età, la familiarità per CHD, l'ipertensione, il diabete mellito, il fumo di sigaretta, bassi livelli di colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (HDL colesterolo) ed alti livelli di colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (LDL colesterolo).

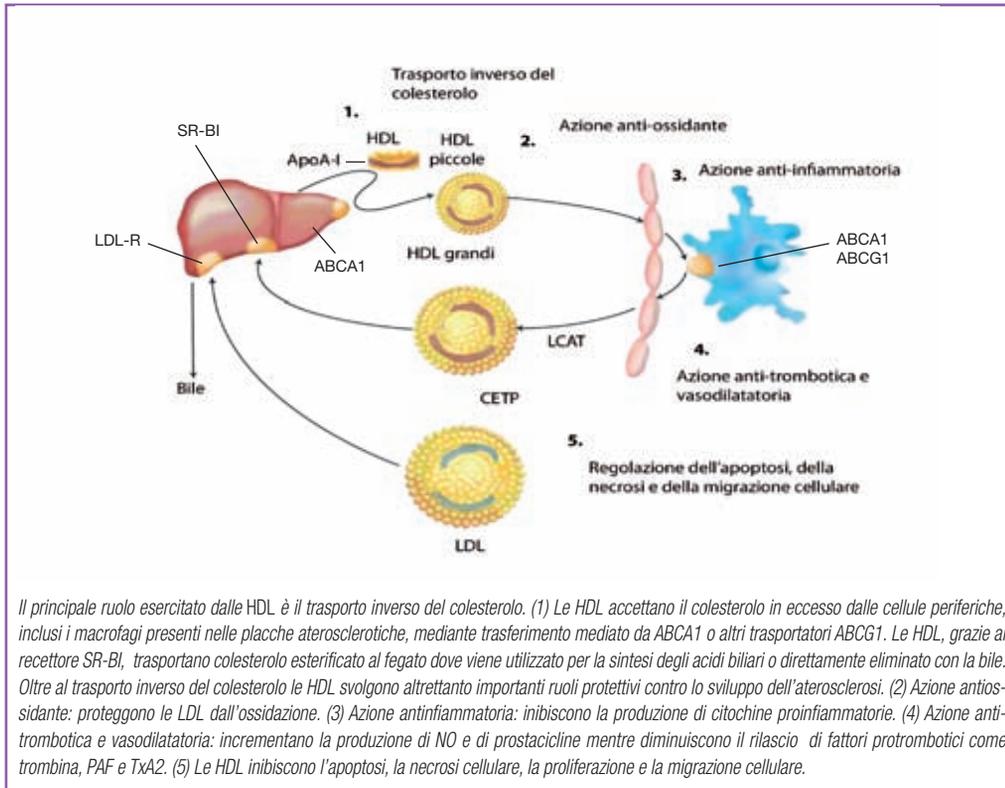
Tra i parametri di rischio cardiovascolare, la dislipidemia è un fattore rilevante ed indipendente ed ha il vantaggio di poter essere modificata.

I risultati dello studio Framingham e del *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* che ha arruolato 350.000 soggetti, hanno chiaramente dimostrato che la mortalità per malattie cardiovascolari aumenta progressivamente con l'aumentare dei livelli di colesterolo ed in particolare del colesterolo LDL. Infatti, le LDL trasportano il colesterolo esterificato nel plasma e un loro aumento favorisce il deposito di lipidi nella parete arteriosa. Il metabolismo delle classi principali di lipoproteine plasmatiche (VLDL, LDL e HDL) è schematizzato nella FIGURA 1.

Il rischio è moderato quando le concentrazioni di colesterolo superano i 200 mg/dl ed è importante per valori superiori di 250 mg/dl, anche se modulato dalla presenza di fattori di rischio addizionali. D'altra parte i risultati di numerosi studi di intervento con statine (4S, CARE, LIPID, HPS, ALLHAT, ASCOT-LLA, CARDS) mostrano come la riduzione dei livelli di colesterolo plasmatici sia efficace nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari sia in prevenzione primaria che secondaria. È stato dimostrato che il potere predittivo dello score di Framingham è lo stesso utilizzando come parametro il colesterolo totale (CT) o il colesterolo LDL: ⁽²⁾ i livelli plasmatici di TC generalmente vanno di pari passo con i livelli di LDL-C, ma è opportuno valutare l'assetto unitamente ai livelli di HDL-C e dei trigliceridi.

Un ottimo predittore del rischio cardiovascolare è il rapporto fra colesterolo totale e colesterolo HDL. La bontà di questo indice non sorprende dal momento che l'influenza sul rischio dei due parametri è di segno opposto. ^(3,4)

Figura 2. Ruoli protettivi esercitati dalle HDL.



Il principale ruolo esercitato dalle HDL è il trasporto inverso del colesterolo. (1) Le HDL accettano il colesterolo in eccesso dalle cellule periferiche, inclusi i macrofagi presenti nelle placche aterosclerotiche, mediante trasferimento mediato da ABCA1 o altri trasportatori ABCG1. Le HDL, grazie al recettore SR-B1, trasportano colesterolo esterificato al fegato dove viene utilizzato per la sintesi degli acidi biliari o direttamente eliminato con la bile. Oltre al trasporto inverso del colesterolo le HDL svolgono altrettanto importanti ruoli protettivi contro lo sviluppo dell'aterosclerosi. (2) Azione antiossidante: proteggono le LDL dall'ossidazione. (3) Azione antinfiammatoria: inibiscono la produzione di citochine proinfiammatorie. (4) Azione anti-trombotica e vasodilatatoria: incrementano la produzione di NO e di prostaciclina mentre diminuiscono il rilascio di fattori protrombotici come trombina, PAF e TxA2. (5) Le HDL inibiscono l'apoptosi, la necrosi cellulare, la proliferazione e la migrazione cellulare.

L'associazione di ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL-C, aumentate concentrazioni di LDL piccole e dense e di apoB viene definita come "dislipidemia aterogena" in quanto altamente pericolosa da un punto di vista metabolico. ⁽¹⁴⁾ Questo quadro lipidico è molto frequente ed è caratteristico degli stati di insulino-resistenza ed in particolare della Sindrome Metabolica (SM) (in associazione ad altre alterazioni metaboliche). La NCEP ATPIII ha definito che per la diagnosi di SM è necessaria la presenza di più di 3 componenti tra ipertensione, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL, intolleranza al glucosio e obesità addominale. È interessante il fatto che il rischio relativo di CHD associato a SM è più alto rispetto ad ognuno dei componenti esaminati singolarmente. ⁽¹⁵⁾ La presenza di LDL piccole e dense ed aumentati livelli di apoB è tipica ma non esclusiva della dislipidemia aterogena essendo anche comune in una delle più diffuse forme di dislipidemia su base genetica quale l'iperlipidemia combinata familiare (FCH: *Familial Combined Hyperlipidemia*).

Nonostante la NCEP ATPIII abbia dato maggiore enfasi all'ipertrigliceridemia rispetto all'ATPII, soprattutto nell'ambito della SM, non sono state date specifiche raccomandazioni per il target dei livelli di trigliceridi plasmatici: il trattamento con i fibrati viene indicato nei pazienti con valori di trigliceridi maggiore di 1000 mg/dl al fine di ridurre il rischio di pancreatite. Nonostante non ci siano dati significativamente disponibili, viene comunque raccomandato, dopo aver raggiunto il livello target di LDL colesterolo, di ridurre i livelli di trigliceridi quando i valori sono maggiori di 200 mg/dl. Utilizzando in maniera differente i parametri lipidici sopra citati, sono stati elaborati differenti modelli di calcolo del rischio coronarico e prodotte diverse linee guida per la diagnosi e la terapia delle dislipidemie.

Le diverse linee guida differiscono per i parametri (lipidici e non) utilizzati nel calcolo del rischio, per le soglie di intervento, farmacologico e non, e per i target di concentrazione lipidici raccomandati per i differenti livelli di rischio.

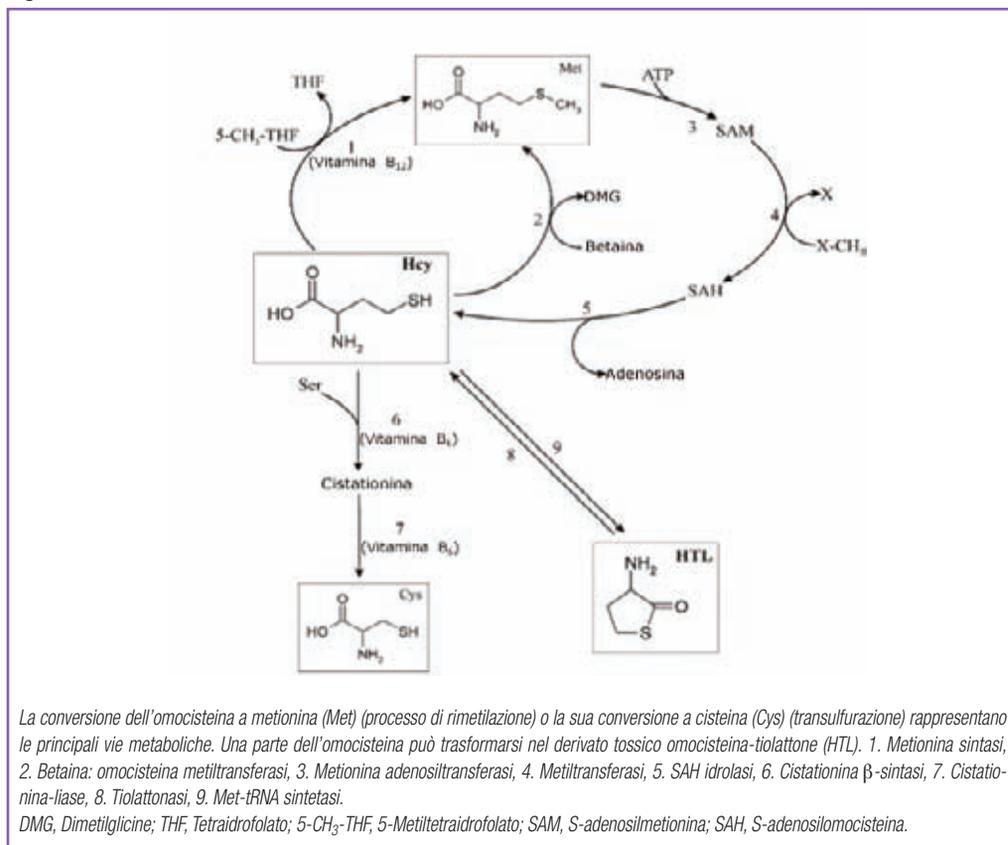
NUOVI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Da quanto riportato negli ultimi anni le informazioni acquisite hanno aumentato il potere predittivo di ogni singolo fattore di rischio e nel complesso hanno permesso di sviluppare una valutazione del rischio cardiovascolare sempre più accurata: stanno inoltre emergendo un numero sempre maggiore di nuovi fattori di rischio sia di origine lipidica che non lipidica come i fattori metabolici (omocisteina), trombotogenici (fibrinogeno, PAI-1) e i mar-

catori dell'infiammazione (CRP e citochine).⁽¹⁶⁾

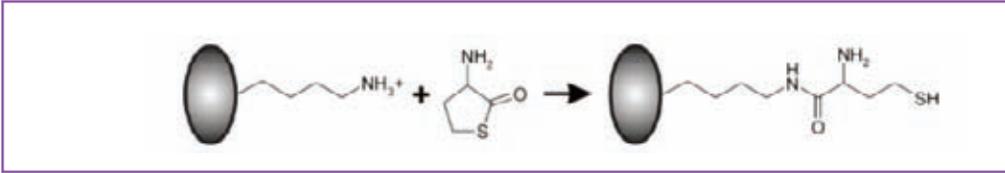
Tra questi, un ruolo importante sembra essere svolto dall'omocisteina (Hcy), la cui concentrazione plasmatica è un marcatore non lipidico di rischio cardiovascolare. L'omocisteina, è un aminoacido non essenziale che viene sintetizzato in tutte le cellule come composto intermedio della reazione di trans-solfurilazione, che converte la metionina, un aminoacido essenziale, in cisteina [FIGURA 3].

Figura 3. Metabolismo dell'omocisteina.



I livelli di omocisteina sono influenzati sia da fattori genetici che da fattori nutrizionali. L'iperomocisteinemia può essere acquisita a causa di una dieta povera di folati, vitamina B₁₂ e /o vitamina B₆. Questi nutrienti sono cofattori necessari per un funzionamento ottimale degli enzimi metilene-tetraidrofolato riduttasi (MTRF) e cistationina β-sintetasi (CBS). Alcuni farmaci che funzionano come antagonisti delle vitamine e come anticonvulsivi possono causare iperomocisteinemia. Anche mutazioni a carico dei geni che codificano per enzimi coinvolti nel metabolismo dell'omocisteina come MTRF e CBS possono provocare un aumento dei livelli di omocisteina plasmatici. La mancanza dell'enzima CBS causa una severa iper-omocisteinemia (livelli superiori a 100-500 μM). Pazienti con iper-omocisteinemia mostrano una aterosclerosi prematura, difetti neurologici, steatosi epatica e sviluppano trombosi o infarto del miocardio a circa 30 anni. Tale difetto è piuttosto raro nella popolazione umana (1 su 75.000); più frequente (5-10% della popolazione) è lo sviluppo di una moderata omocisteinemia (15-40 μM). I meccanismi molecolari mediante i quali elevate concentrazioni di omocisteina possono contribuire allo sviluppo dell'aterosclerosi non sono stati interamente chiariti. Tuttavia dati sperimentali indicano che elevate concentrazioni di Hcy nel plasma inducono disfunzioni nelle cellule endoteliali, un incremento dell'adesività piastrinica e alterazioni del bilancio tra fattori coagulanti e anticoagulanti e una risposta infiammatoria. Studi *in vitro* hanno suggerito che la formazione di ROS rappresenti una delle cause principali degli effetti citotossici esercitati dall'omocisteina.⁽¹⁷⁾ Un altro meccanismo molecolare mediante il quale l'iperomocisteinemia può facilitare lo sviluppo dell'aterosclerosi è legato alla formazione di un suo metabolita omocisteina-tiolattone (Hcy-T) che è in grado di reagire con le proteine e le lipoproteine causando la loro omocisteinilazione.⁽¹⁸⁾ Infatti, l'omocisteinilazione delle proteine e delle lipoproteine plasmatiche provoca alterazioni strutturali che si riflettono in modificazioni delle funzioni da esse svolte.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Figura 4. Omocisteinilazione delle proteine da parte dell'omocisteina-tiolattone.



I livelli plasmatici di omocisteina possono essere valutati sia mediante HPLC sia mediante test immunologici. Numerosi studi di carattere osservazionale suggeriscono che elevati livelli plasmatici di omocisteina costituiscono un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari; tuttavia, lo screening per l'omocisteina non è stato inserito nelle recenti linee guida. ⁽²¹⁾ Questo approccio, in parte, sembra essere basato sull'ipotesi che una supplementazione dietetica con acido folico e vitamine B₁₂ e B₆ possa essere in grado, mediante la riduzione dei livelli di omocisteina nel sangue, di diminuire il rischio cardiovascolare. Sia l'acido folico che la vitamina B₁₂ facilitano la riconversione dell'omocisteina a metionina [FIGURA 3]. Una supplementazione di 0,5-5 mg al giorno di acido folico è in grado di ridurre i valori plasmatici di omocisteina del 25% circa. Inoltre, l'assunzione giornaliera di almeno 0,4 mg di vitamina B₁₂ permette di abbassare i livelli di omocisteina nel sangue di un ulteriore 7%. ⁽²²⁾ Tuttavia, non esistono prove definitive che confermano che la diminuzione dei livelli di omocisteina si rifletta in una diminuzione degli eventi cardiovascolari e recenti trial clinici (HOPE-2 e NORVIT) hanno inoltre riportato che la supplementazione di folati non ha alcun effetto sulla frequenza degli eventi cardiovascolari. ^(23,24) Sebbene lo screening per l'omocisteina non sia raccomandato per la popolazione generale, la valutazione dei livelli di omocisteina plasmatici è importante nei soggetti che non presentano altri fattori di rischio tradizionali e che sono affetti da alterazioni renali. Il dosaggio dell'omocisteina può essere utile anche in soggetti con aterosclerosi prematura. Inoltre, nella prevenzione secondaria e nei pazienti che hanno subito angioplastica i livelli di omocisteina rappresentano un significativo parametro per il *follow-up* clinico. ⁽²⁵⁾

Rimanendo nell'ambito delle dislipidemie, sempre maggiore attenzione è stata posta alla utilità del dosaggio di alcune apoproteine ed in particolare l'apoproteina B (apoB) ed A (apoA). Le apoproteine localizzate sulla superficie delle lipoproteine concorrono a stabilizzare la loro struttura mediante interazioni fosfolipidi-apoproteine e svolgono ruoli funzionali come riportato in TABELLA 1.

Tabella 1. Ruoli metabolici delle apoproteine plasmatiche.

APOPROTEINA	LIPOPROTEINA	RUOLO METABOLICO
A1	Chilomicroni, HDL	Attivazione della LCAT (lecitina:colesterolo aciltransferasi) e della CETP (proteina che trasferisce colesterolo esterificato). Ligando per la <i>ATP-binding cassette (ABC) protein</i>
AII	Chilomicroni, HDL	Attivazione della HL; inibizione della LCAT
AIV	Chilomicroni, HDL	Attivazione della LPL, della LCAT e CETP
B ₄₈	Chilomicroni	Trasporto dei lipidi introdotti con la dieta
B ₁₀₀	VLDL, IDL, LDL	Trasporto dei lipidi sintetizzati nel fegato. Interazione con i recettori cellulari per le LDL.
CI	Chilomicroni, VLDL, HDL	Cofattore della LCAT
CII	Chilomicroni, VLDL, HDL	Attivazione della LPL
CIII	Chilomicroni, VLDL, HDL	Inibizione dell'attivazione della LPL
D	HDL	Necessaria per l'attività della LCAT e CETP
E	VLDL, IDL, LDL	Riconoscimento dei recettori per le LDL e VLDL
J (clustering)	HDL	Assemblaggio e riparazione di membrane biologiche

Ogni singola particella lipoproteica nel range di densità che include VLDL, IDL e LDL (le cosiddette lipoproteine aterogene) comprende nella propria struttura un'unica molecola di **apoB**. Nella maggior parte dei casi, nel plasma ottenuto da prelievi effettuati a digiuno, oltre il 90% dell'apoB è associata alle LDL; di conseguenza, il dosaggio di questa apoproteina rappresenta un ottimo parametro per valutare i livelli di LDL circolanti. L'apoB esiste in 2 isoforme: l'apoB₁₀₀ è espressa nel fegato ed è localizzata nelle VLDL, IDL e LDL. Questa apoproteina, oltre al ruolo strutturale, è responsabile del riconoscimento con i recettori cellulari ed è stato dimostrato che tale isoforma svolge un ruolo centrale nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche. L'apoB₄₈ è sintetizzata nel piccolo intestino e come componente principale dei chilomicroni, è coinvolta nel trasporto dei lipidi assunti con la dieta.

Le due isoforme principali dell'apoproteina A, sono l'apoAI ed apoAII. I livelli di apoAI, sono fortemente correlati con quelli dell'HDL-C e si ritiene che la sua espressione sia largamente responsabile della determinazione dei livelli plasmatici di HDL-C. L'apoAI agisce anche come cofattore per la lecitina colesterolo acil-transferasi (LCAT), ed è il ligando per la *ATP-binding cassette (ABC) protein (ABCA1)*; pertanto è coinvolta nei meccanismi di trasporto inverso del colesterolo dalle cellule periferiche alle HDL e dalle LDL al fegato [FIGURA 2]. È stato ampiamente dimostrato che le apoproteine plasmatiche apoB e apoA1 sono importanti fattori di rischio che predicono lo sviluppo di CHD: in particolare anche in assenza di un incremento dei livelli di colesterolo LDL-C o di ridotti livelli di HDL-C. ⁽²⁶⁾

La mancanza di studi prospettici sull'argomento rende al momento non proponibile l'inserimento delle concentrazioni di apoB come variabili negli algoritmi di calcolo del rischio cardiovascolare. ⁽²⁷⁾

La apoproteina C-III (apoCIII), associata alle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL e IDL) e in minore misura alle HDL, inibisce l'enzima lipoprotein lipase (LPL) provocando un aumento delle VLDL e IDL. I livelli plasmatici di questa apoproteina sono associati al rischio di patologie cardiovascolari. ⁽²⁸⁾ Sebbene anche le altre apoproteine svolgano ruoli importanti nel metabolismo lipoproteico i loro livelli plasmatici non sono considerati marker biochimici di rischio cardiovascolare.

Rimane controverso il ruolo della lipoproteina (a) come fattore di rischio aterosclerotico, anche se una meta-analisi di alcuni studi prospettici sembrerebbe indicare la lipoproteina (a) come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della cardiopatia ischemica in ambo i sessi. ^(29,30) Tale dato è stato successivamente confermato dai risultati dello studio PRIME (*Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*) condotto su 9133 soggetti maschi dai 50 ai 60 anni senza malattia cardiovascolare manifesta. In questi soggetti la lipoproteina (a) era un importante fattore di rischio significativamente correlato allo sviluppo di CHD. ⁽³¹⁾

Sempre maggiori evidenze stanno emergendo riguardo al ruolo dell'iperlipidemia postprandiale come fattore di rischio per CHD. ⁽³²⁾ In particolare, è stato dimostrato che il rischio aterosclerotico dell'iperlipemia postprandiale deriva da un aumento delle remnant lipoproteins (RL) e che la determinazione dei livelli sierici di RLP (remnant like particle) nello stato postprandiale è il metodo più sensibile per la valutazione del rischio aterosclerotico. Esistono 2 tipi di lipoproteine remnant: i chilomicroni remnant che derivano dai chilomicroni sintetizzati a livello del piccolo intestino e le VLDL remnant che derivano dalle VLDL sintetizzate nel fegato. A causa del rapido metabolismo delle lipoproteine remnant, il dosaggio a digiuno non trova indicazione. È invece interessante notare come i risultati del test da carico di lipidi mostrano che, mentre i livelli di colesterolo totale e HDL rimangono invariati prima e dopo carico, i livelli di trigliceridi (TG), RPL-TG e RPL-C aumentano e possono dunque essere utili come indici dell'iperlipemia postprandiale. L'azione aterogena delle RPL deriva dal fatto che sono facilmente catturate dai macrofagi nella parete arteriosa dove promuovono l'aggregazione piastrinica, l'aumento dell'attività del PAI-1, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali. La dimostrazione clinica di questa osservazione è che i pazienti affetti da diabete mellito o da patologia coronarica mostrano livelli più alti di RLP sierica durante tutta la giornata. Un altro fattore da tenere in appropriata considerazione è la eterogeneità delle tre classi di lipoproteine plasmatiche (VLDL, LDL e HDL) che risultano composte di sottoclassi che differiscono in composizione chimica e proprietà chimico-fisiche. Fattori genetici associati alla produzione, secrezione, sintesi e trasporto delle lipoproteine, e/o acquisiti concorrono alla eterogeneità delle lipoproteine plasmatiche. Sebbene molti aspetti della sintesi e del metabolismo delle sottoclassi delle lipoproteine non siano tuttora completamente chiariti, è stato ipotizzato che le differenze composizionali delle sottoclassi siano associate a ruoli e funzioni peculiari e ad una diversa aterogenicità. Modificazioni della eterogeneità delle LDL e delle HDL sono state osservate in numerose patologie umane associate a disturbi congeniti e/o acquisiti del metabolismo. Modificazioni della eterogeneità delle lipoproteine possono essere dovute ad alterazioni genetiche degli enzimi e delle proteine di trasporto coinvolti nel metabolismo lipoproteico [TABELLA 2].

Tabella 2. Enzimi e proteine di trasferimento implicati nel metabolismo lipoproteico.

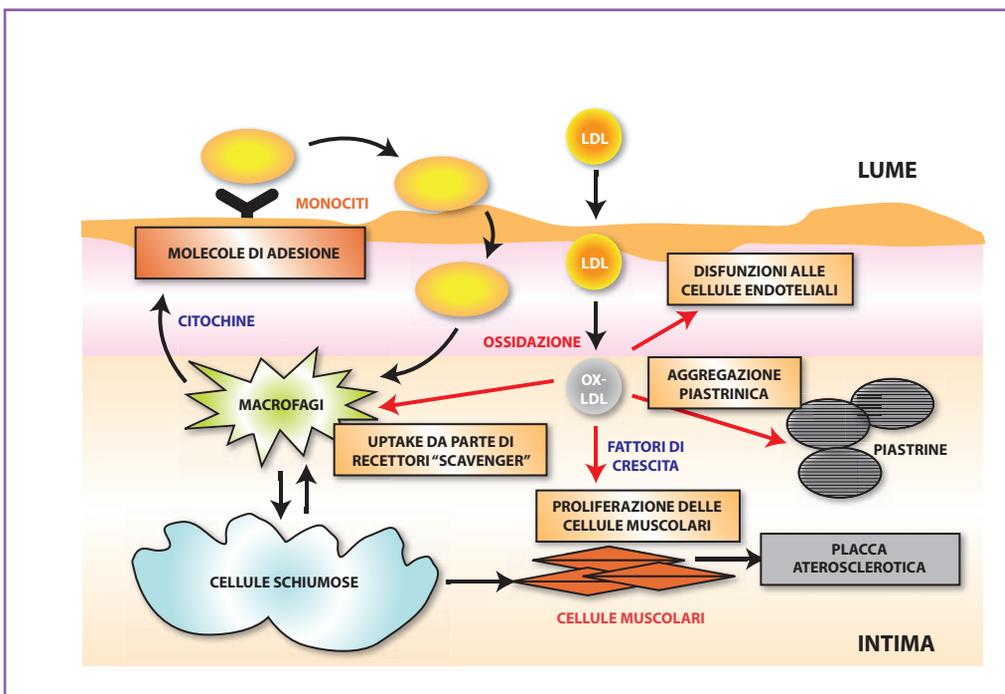
Lecitina colesterolo aciltransferasi (LCAT)	Catalizza il trasferimento di un acido grasso dalla fosfatidilcolina al colesterolo generando lisolecitina e colesterolo esterificato. La reazione ha luogo alla superficie delle HDL ed è responsabile della formazione della maggior parte degli esteri del colesterolo nel plasma.
Lipasi lipoproteica (LPL)	Enzima localizzato sulla superficie degli endoteli, è responsabile della idrolisi dei trigliceridi contenuti nelle VLDL e chilomicroni. Dal metabolismo delle VLDL ad opera della LPL si formano le LDL.
Proteina che trasferisce colesterolo esterificato (CETP)	La CETP è una glicoproteina che trasferisce colesterolo esterificato e trigliceridi tra diverse classi lipoproteiche; la maggior parte della CETP è legata alla superficie delle HDL. Ad opera della CETP, gli esteri del colesterolo sintetizzati nelle HDL vengono trasferiti alle VLDL e LDL, mentre i trigliceridi sono trasferiti in direzione opposta.
Proteina che trasferisce fosfolipidi (PLTP)	La PLTP è una glicoproteina che trasferisce fosfolipidi tra le HDL e le altre classi lipoproteiche. È responsabile anche del trasferimento di colesterolo non esterificato.
Lipasi epatica (HL)	La HL è un enzima lipolitico presente sulla superficie delle cellule endoteliali a livello dei sinusoidi epatici e nei tessuti steroidogenici. L'enzima idrolizza fosfolipidi e trigliceridi in tutte le classi di lipoproteine.
Fosfolipasi A2	Enzima presente sulla superficie degli endoteli; la sua attività aumenta in risposta a mediatori infiammatori.
Paraoxonasi (PON1)	Enzima presente sulla superficie delle HDL in grado di idrolizzare lipidi perossidati e di inibire l'ossidazione delle lipoproteine (LDL e HDL). Inoltre l'enzima catalizza l'idrolisi dell'omocisteina-tiolattone, un derivato tossico dell'omocisteina.
PAF-idrolasi	Enzima associato alle HDL che idrolizza gli esteri del fattore di attivazione piastrinico (PAF). L'enzima sembra coinvolto anche nell'idrolisi dei lipidi perossidati contribuendo insieme all'enzima PON1 all'attività protettiva delle HDL contro la perossidazione lipidica delle LDL.

Infatti, un difetto a carico del gene per la LCAT, come nella carenza familiare di LCAT e nella *fish eye disease* (FED), è responsabile dell'assenza dell'enzima e della conseguente mancanza di esterificazione del colesterolo nelle HDL mature. Una diminuzione dei livelli delle HDL, dovuta ad alterazioni dell'attività della CETP è stata osservata in pazienti affetti da numerose dislipidemie (diabete non insulino-dipendente, iperlipidemia familiare combinata). Una carenza della lipasi epatica (HL) è responsabile inoltre della formazione di HDL di taglia superiore alla norma e ricche in trigliceridi. ⁽³³⁾ Modificazioni della eterogeneità delle lipoproteine possono essere secondarie oltre che ad alterazioni della loro sintesi, a modificazioni del loro catabolismo mediato da alterate interazioni con i recettori cellulari. Tra i fattori di rischio emergenti vi è l'aumento dei livelli della sottoclasse di LDL piccole e dense. ⁽³⁴⁾ Le LDL a densità maggiore presentano una taglia molecolare più piccola e mostrano un contenuto maggiore in colesterolo e in acidi grassi polinsaturi rispetto alle sottoclassi meno dense. La maggiore aterogenicità della sottoclasse più densa delle LDL è stata correlata alla loro maggiore suscettibilità alla perossidazione lipidica rispetto alle LDL di densità minore. ^(35,36)

La perossidazione lipidica rappresenta una modifica aterogena per le LDL. Infatti, le LDL ossidate (LDL-OX) non sono in grado di interagire correttamente con i recettori, poiché l'apoB₁₀₀, che rappresenta il ligando per i recettori, presenta alterazioni strutturali e/o assume una differente esposizione sulla superficie della particella lipoproteica. L'uptake di LDL-OX da parte dei monociti-macrofagi non è regolato in modo appropriato con conseguente accumulo di colesterolo intracellulare e formazione di cellule schiumose [FIGURA 5]. ^(37,38)

L'interazione tra LDL-OX con i corrispondenti recettori scavenger e la conseguente generazione di messaggeri intracellulari, tra cui i radicali liberi dell'ossigeno e l'H₂O₂, oltre all'introduzione di prodotti ossidati nella cellula, sono l'espressione biochimica dell'azione patogena delle LDL-OX. Esse provocano il rilascio di fattori di trascrizione (es. NF-κB) e inducono l'espressione di geni che codificano per molecole adesive, citochine e fattori di crescita nelle cellule (cellule endoteliali, macrofagi, cellule muscolari lisce, piastrine).⁽³⁹⁾ Questi fattori danno l'avvio alla risposta infiammatoria e al processo aterosclerotico.

Figura 5. Ruolo delle LDL e LDL-OX nello sviluppo della placca aterosclerotica.



Le LDL piccole e dense sono anche le più povere di antiossidanti lipofili (Vit. E e Coenzima Q₁₀) e questo è verosimilmente rilevante per la loro perossidabilità.⁽⁴⁰⁾ Queste LDL di dimensioni minori presentano anche modificazioni delle interazioni con i recettori cellulari e un catabolismo ridotto che potrebbero riflettersi, *in vivo*, in una loro prolungata permanenza in circolo con conseguente esposizione al danno ossidativo e all'interazione con i recettori scavenger nelle cellule della parete arteriosa.^(41,42)

I complessi metodi di determinazioni di queste lipoproteine, rendono difficile il dosaggio nella routine clinica. Per quanto concerne le LDL piccole e dense, esse sono ricche in apoB e la loro concentrazione incrementa quando i livelli plasmatici di trigliceridi sono alti o in presenza di un aumentato rapporto TG/HDL-C. Pertanto una stima di queste lipoproteine si può avere nella pratica clinica quotidiana misurando i lipidi plasmatici e le apoproteine.

Anche la classe delle HDL risulta composta di alcune sottoclassi, differenti per densità e taglia molecolare. Un aumento dei livelli di HDL piccole e dense ricche in trigliceridi e povere in esteri del colesterolo è stato osservato nei pazienti affetti da sindrome metabolica.⁽⁴³⁾ Tale sottoclasse è caratterizzata anche da una maggiore suscettibilità alla ossidazione e da una minore attività dell'enzima paraoxonasi (PON1) ad esse associato.⁽⁴³⁾ La paraoxonasi (PON1) è una glicoproteina calcio-dipendente che presenta una distribuzione eterogenea nelle HDL e si trova associata in prevalenza alla sottoclasse delle HDL in cui sono localizzate le apoproteine apoA1 e apoJ (clustering).⁽⁴⁴⁾ La PON1 è considerata un fattore antiaterogeno indipendente che agisce sia inibendo l'accumulo dei fosfolipidi perossidati nelle lipoproteine ossidate^(45,46) sia perché è in grado di idrolizzare l'Hcy-tiolattone, un derivato tossico dell'omocisteina.⁽⁴⁶⁾ Sono noti i diversi polimorfismi del cluster dei geni che codificano per PON1 e tuttavia la loro relazione con il rischio di patologie cardiovascolari rimane ancora controversa.^(48,49) Al contrario, la concentrazione della PON1 e della sua attività esterasica nel plasma sembrano essere associate al rischio per tali patologie.^(50,51) È stato ipotizzato che l'azione dell'enzima paraoxonasi contro la perossidazione lipidica sia coadiuvata da un altro enzima associato alle HDL, la PAF-acetil idrolasi (PAH-AH): sia la PAF-AH sia la PON1 agirebbero a livello dei fosfolipidi ossidati idrolizzando l'acido grasso perossidato in posizione C2. La PON1 sarebbe in grado di idrolizzare acidi grassi perossidati a catena lunga, mentre la PAF-AH sarebbe responsabile dell'idrolisi degli acidi grassi a corta catena [TABELLA 2].⁽⁴⁵⁾ Soggetti affetti da patologie cardiovascolari presentano un aumento dei livelli di HDL pro-infiammatorie, rispetto ai controlli. Tali HDL presentano alterazioni delle proprietà strutturali e funzionali⁽⁵²⁾ ed è stato proposto che lo studio delle proprietà infiammatorie e anti-infiammatorie delle HDL possa rappresentare un parametro più obiettivo per valutare il rischio cardiovascolare rispetto alla valutazione dei livelli plasmatici di queste lipoproteine.⁽⁵³⁾

Data l'importanza dell'eterogeneità delle lipoproteine, la quantificazione e la caratterizzazione delle diverse sottoclassi di LDL e HDL potrebbe rappresentare un nuovo e promettente approccio per valutare il rischio cardiovascolare. ⁽⁵⁴⁾

Come descritto precedentemente, il danno ossidativo provocato da radicali liberi porta ad alterazioni strutturali e funzionali delle principali molecole presenti nell'ambiente extracellulare e/o intracellulare. Tali modificazioni contribuiscono all'insorgenza dell'aterosclerosi e altre patologie cardiovascolari. ⁽⁵⁵⁾ Pertanto la valutazione di markers di danno ossidativo nei fluidi biologici potrebbe essere potenzialmente utile nella valutazione del rischio. A livello plasmatico, i livelli di LDL-OX e dei relativi anticorpi (ox-LDLAb) e di alcuni prodotti di ossidazione dei lipidi, delle proteine e del DNA (F2-isoprostani, 8-idrossi 2'deossiguanosina, nitrotirosine) possono essere dosati utilizzando metodi ELISA. ⁽¹⁶⁾ Tuttavia, sono ancora necessari studi prospettici su larga scala per valutare se la quantificazione di questi parametri possa essere usata come fattore predittivo di aterosclerosi.

METODI DI STUDIO DELLE DISLIPIDEMIE

In questa sezione saranno esaminati i più comuni metodi utili all'inquadramento diagnostico delle dislipidemie nella pratica clinica.

Se da una parte i risultati offerti dalle tecniche avanzate di separazione delle diverse sottoclassi lipoproteiche e dalle metodiche di biologia molecolare hanno permesso di espandere le conoscenze sul metabolismo lipidico e di identificare la base genetica di alcuni quadri clinici di dislipidemia, dall'altra l'utilizzo di tali metodiche nella pratica clinica è gravato da una serie di limitazioni ed *in primis* da uno svantaggioso rapporto costo-beneficio. È inoltre evidente che la diagnosi genetica è spesso impegnativa da un punto di vista tecnico, essendo le sindromi dislipidemiche estremamente eterogenee da un punto di vista genetico: spesso mutazioni in geni diversi possono causare fenotipi simili per cui è difficile scegliere il gene da esaminare; nell'ambito delle stesse dislipidemie monogeniche, esiste una eterogeneità molecolare dovuta alla presenza di differenti mutazioni a livello di un singolo gene. Pertanto, la diagnosi genetico-molecolare dovrebbe essere presa in considerazione nell'ambito dell'*iter* diagnostico solo in casi particolari come la caratterizzazione di un rischio genetico familiare o quando possa effettivamente influenzare la condotta terapeutica. Essa comunque dovrebbe essere proposta solo al termine di una accurata valutazione clinico-anamnestica. La valutazione di primo livello dell'assetto lipidico rimane pertanto il cardine dell'*iter* diagnostico supportata dalle indagini di laboratorio di primo livello basate su metodiche di larga diffusione il cui utilizzo e significato è spesso banalizzato. Un ulteriore strumento diagnostico è fornito dalle indagini di laboratorio di secondo livello (ultracentrifugazione, dosaggi enzimatici, analisi di attività recettoriale, dosaggio di apoproteine, β -sitosterolemia) che non vengono routinariamente svolte nei comuni laboratori di analisi.

Un particolare interesse in campo clinico è rivestito dagli studi sulla dinamica dei processi metabolici *in vivo* condotti mediante infusione di traccianti marcati con isotopi stabili. L'abbondanza relativa di tutti gli isotopi presenti nel campione analizzato sono rilevabili mediante la spettrometria di massa. L'utilizzo degli isotopi stabili consente di fare indagini *in vivo* e non presentano i problemi legati all'uso degli isotopi radioattivi. Da notare che gli isotopi stabili sono normalmente presenti nei sistemi biologici. Numerose sono le funzioni svolte dalla marcatura isotopica nel campo della ricerca. Nella diagnostica medica, i marcatori sono usati per studiare il funzionamento di organi e tessuti, per valutare l'assorbimento e la produzione di ormoni, macromolecole, minerali, vitamine, farmaci e medicinali. Questa metodologia rappresenta una valida e potenziale applicazione nello studio del metabolismo lipidico e lipoproteico sia in condizioni fisiologiche che patologiche. ^(56,57) Ad esempio è possibile effettuare la determinazione della velocità di sintesi di 27-idrossicolesterolo mediante infusione continua di isotopi stabili come il 27-idrossicolesterolo deuterato. Inoltre mediante infusione continua di isotopi stabili come leucina deuterata e C13-acetato è possibile studiare il trasporto del colesterolo nell'organismo umano. ⁽⁵⁸⁾

PROBLEMI METODOLOGICI NEL DOSAGGIO DEI LIPIDI EMATICI

Poiché la diagnosi di iperlipidemia ha sempre importanti ricadute sulla salute e sulla storia clinica dell'individuo conducendo a scelte terapeutiche che prevedono nella maggioranza dei casi trattamenti cronici, è necessario che essa si fondi su accertamenti laboratoristici idonei, rigorosi ed attendibili. Fondamentale in tal senso appare il documento di consenso per la diagnostica di laboratorio delle dislipidemie prodotto congiuntamente nel 1995 dalle Società Italiane di Laboratorio (AIPAC, SIBioC, SIMEL, CISMEL, ASFA) e dal Gruppo di Studio delle Malattie Dismetaboliche e della Aterosclerosi ulteriormente aggiornato nel 1998. Il documento riguardava il profilo lipidico

basale da utilizzare per la diagnosi di dislipidemia e affrontava il problema della standardizzazione nella determinazione dei parametri lipidici e dei valori di riferimento da riportare sul referto.

Una trattazione sistematica delle problematiche inerenti ogni singolo parametro esula dalle finalità di questo testo e pertanto verranno di seguito discussi solamente alcuni dei punti fondamentali da considerare nella diagnostica laboratoristica delle dislipidemie con particolare riferimento alle precauzioni osservabili per minimizzare la variabilità analitica ed in particolare gli errori preanalitici.

Un'attenta preparazione del paziente e la corretta esecuzione delle tecniche di prelievo sono determinanti per un'accurata valutazione del profilo lipidico.

Un periodo di digiuno di 12 ore è essenziale per il dosaggio della trigliceridemia e per il calcolo della concentrazione di LDL colesterolo mentre non è strettamente necessario per il dosaggio del colesterolo totale e HDL. Il paziente deve essere metabolicamente stabile, non deve modificare le proprie abitudini alimentari, incluso il consumo di alcool fino a 24 ore prima del prelievo e lo stile di vita. Tuttavia, per una esatta definizione diagnostica delle iperlipemie familiari, il Gruppo di Studio per le Malattie Dismetaboliche e l'Aterosclerosi raccomanda che il soggetto attui rigorosamente specifiche misure igienico-dietetiche (dieta a basso contenuto lipidico, con particolare riferimento ai grassi saturi ed al colesterolo) per almeno tre mesi.

A fini diagnostici, i test non dovrebbero essere effettuati prima di due settimane dopo una malattia flogistica intercorrente e prima di due/tre mesi dopo il parto o dopo una patologia grave quale ad esempio un infarto del miocardio o un intervento chirurgico.

Nel caso dell'infarto del miocardio, tuttavia, i risultati di un prelievo eseguito entro le 24 ore dall'inizio dell'evento riflettono la condizione pre-infartuale mentre particolare cautela deve essere impiegata nella valutazione dei valori di colesterolo ottenuti una volta trascorso tale limite temporale. La flogosi indotta da un evento acuto provoca una diminuzione del colesterolo totale (e LDL) che è proporzionale alla concentrazione basale di colesterolo. Ove possibile devono essere sospese, circa 3 settimane prima del prelievo, terapie che possano influenzare la determinazione sia interferendo con le procedure analitiche che con il metabolismo lipidico (diuretici, beta-bloccanti, estroprogestinici, anabolizzanti steroidei). Un incremento delle concentrazioni lipidiche fino al 15% si verifica entro 15 minuti dal passaggio da clino ad ortostatismo a causa della redistribuzione di acqua dal torrente circolatorio all'interstizio. Analogamente, la stasi venosa protratta e conseguente all'applicazione del laccio emostatico per oltre 5 minuti provoca un incremento delle concentrazioni ematiche di lipidi. Il prelievo deve essere effettuato con il paziente in posizione seduta da almeno 5 (meglio 15) minuti; la stasi venosa deve essere mantenuta solo per il tempo strettamente necessario (massimo 1 minuto) ed il laccio tolto non appena il sangue comincia a defluire. Si raccomanda inoltre di basare la decisione diagnostica su determinazioni ripetute dallo stesso laboratorio a distanza di almeno 7 giorni. La media di almeno tre misurazioni deve essere utilizzata per il colesterolo totale, LDL ed HDL ed un numero maggiore di determinazioni è consigliato per la trigliceridemia. Il dosaggio può essere effettuato su siero o plasma; in quest'ultimo caso l'anticoagulante di elezione è l'EDTA che determina, rispetto agli altri anticoagulanti, un minor spostamento di acqua dagli eritrociti al plasma. Le differenze riscontrate tra siero e plasma sono da ascrivere a variazioni della pressione osmotica indotte dall'anticoagulante con conseguente fuoriuscita di liquido dalle cellule. Le variazioni della concentrazione del colesterolo sono state stimate essere (per la quantità di EDTA contenuta nelle provette disponibili commercialmente) di poco inferiori al 5%. In alcuni studi sono state osservate differenze di piccola entità connesse a fattori poco controllabili (temperatura corporea e ambientale, facilità ad ottenere adeguate quantità di campione). Queste differenze, sebbene piccole, possono essere tali da inficiare la corretta classificazione del paziente.

VARIABILI LIPIDICHE

Molti dei parametri che interessano il metabolismo lipidico sono misurabili; tuttavia, non tutti sono utili alla diagnosi di dislipidemia.

- **Lipidi totali.** La loro determinazione è inutile, poiché nessuna decisione clinica può essere presa sulla base di questo parametro.
- **Lipidogramma.** La separazione delle classi lipoproteiche del plasma con l'elettroforesi permette di identificare chilomicroni, β -lipoproteine (LDL) a mobilità lenta, α -lipoproteine (HDL) a mobilità rapida, pre- β -lipoproteine (VLDL) a mobilità intermedia. Questo esame, che è alla base della classificazione delle iperlipidemie secondo Fredrickson, non permette la differenziazione tra forme primitive e secondarie e non ha rilevanza ai fini della terapia nella grande maggioranza dei casi. Per queste ragioni il lipidogramma non viene usato con frequenza nella diagnostica di routine.

- **Ultracentrifugazione.** Questa è la vera tecnica efficace che permette di separare le lipoproteine ma non è un esame di primo livello e va riservato allo studio di pazienti selezionati con dislipidemia severa.
- **Chilomicroni.** Un metodo semplice per valutare la presenza di chilomicroni è quello di refrigerare per almeno dodici ore a 4 °C (39,2 °F) la provetta di raccolta nel cui sovrantante si formerà uno strato cremoso.
- **Colesterolo.** È un esame di primo livello. La correlazione proporzionale tra colesterolemia e cardiopatia ischemica è dimostrata. Per la sua determinazione non occorre il digiuno. La colesterolemia aumenta con l'età, raggiungendo un valore abbastanza stabile intorno ai 60 anni nei maschi, mentre nelle donne cresce ulteriormente. I limiti di riferimento forniti dai laboratori dovrebbero essere correlati all'età e al sesso. Il colesterolo viene introdotto giornalmente con la dieta (quota esogena) ma viene anche sintetizzato dalle cellule epatiche e praticamente da ogni cellula dell'organismo (quota endogena). I livelli plasmatici di colesterolo sono aumentati nella malattia da accumulo di esteri del colesterolo, nell'ipercolesterolemia poligenica, nell'iperlipemia familiare multipla, nell'ipotiroidismo, nella sindrome nefrosica, nella disglobulinemia, nell'ittero colestatico, nella malattia di Cushing, nel diabete mellito, nella porfiria acuta intermittente, nella pancreatite cronica, nelle glomerulonefriti, mentre sono diminuiti nei deficit di α -lipoproteina, nell'ipertiroidismo, nell'insufficienza epatica, nell'anemia, nella cachessia, nella malnutrizione, nell'uremia e nel morbo di Addison. Inoltre l'assunzione di ACTH, corticosteroidi, androgeni, sali biliari, catecolamine, fenotiazine, contraccettivi orali, tiouracili può innalzare la colesterolemia.
- **Trigliceridi.** Livelli molto elevati di trigliceridi (> 1.000) comportano un rischio elevato di pancreatite. I trigliceridi sono aumentati per cause esogene, da introduzione eccessiva di alcolici, glucidi e lipidi. Elevati livelli di trigliceridi associati ad un aumento delle VLDL si riscontrano, inoltre, nel deficit familiare di lipasi lipoproteica, malattia congenita evidente già nei primi anni di vita. Alcool, colestiramina, corticosteroidi, colestipol, contraccettivi orali, estratti tiroidei, estrogeni, furosemide, miconazolo possono fare aumentare i valori ematici dei trigliceridi. Clofibrati, eparina, pergonal, androgeni, niacina, steroidi anabolizzanti e acido ascorbico fanno diminuire i livelli di trigliceridi.
- **Colesterolo HDL.** È la frazione del colesterolo associata alle lipoproteine ad alta densità, separabili per ultracentrifugazione nel range di densità fra 1,063 e 1,21 kg/L. È diminuito nel diabete mellito, iperlipoproteinemia tipo IV, nefropatia, epatopatia. La sua diminuzione è un fattore di rischio aterogenico (infarto miocardico, vasculopatie cerebrali, periferiche). Una concentrazione elevata (> 60 mg/dl) viene ritenuta protettiva, mentre valori inferiori a 45 mg/dl sono considerati fattori di rischio cardiovascolare indipendenti. L'abolizione del fumo e l'incremento dell'attività fisica aumentano la frazione HDL. Il dosaggio dei livelli di HDL è necessario per il calcolo della frazione LDL. Quando il valore dei trigliceridi è superiore a 400 mg/dl la determinazione del colesterolo HDL con le comuni metodiche non è attendibile e deve essere eseguito in centri specializzati. È aumentato in corso di terapie con contraccettivi orali, insulina, ACTH, idantoinici, clofibrato, vitamina C. Prima del prelievo è opportuno osservare una dieta equilibrata per due settimane.
- **Colesterolo LDL.** È la frazione del colesterolo legata alle proteine a bassa densità. Il range di densità varia tradizionalmente fra 1,019 e 1,063 kg/L ed include la Lp(a). Tuttavia viene attualmente compresa nel dosaggio delle LDL anche la frazione delle IDL [*Intermediate Density Lipoprotein (range 1,006-1,019 kg/L)*]. Nelle linee guida americane e nei trial più recenti, i livelli di LDL-C vengono presi come punto di riferimento per discriminare la "soglia" della terapia farmacologica. Se i trigliceridi sono normali o inferiori a 400 mg/dl non occorre dosarlo poiché il suo valore può essere calcolato con la formula di Friedewald: $LDL = \text{colesterolo totale} - (\text{HDL} + 1/5 \text{ trigliceridi})$. Quando sono presenti chilomicroni o il valore dei trigliceridi è maggiore di 400 mg/dl, la formula di Friedewald non è attendibile ed è pertanto necessario eseguire la determinazione del colesterolo LDL con metodiche di ultracentrifugazione; in questo caso il paziente deve rimanere a digiuno.
- **Colesterolo non-HDL.** Con questo termine viene indicata la concentrazione totale di tutto il colesterolo potenzialmente aterogeno (VLDL, IDL, LDL) ottenuto per semplice sottrazione del colesterolo HDL dalla colesterolemia totale.
- **Apolipoproteine plasmatiche (A, B, E).** Sono glicoproteine che trasportano in circolo i lipidi plasmatici e intervengono nei processi di sintesi e di catabolismo delle lipoproteine. Le apoA sono il vettore proteico di HDL, le apoB sono prevalenti nelle LDL e VLDL. La determinazione delle apoA ed apoE è preferibile dal punto di vista della standardizzazione, rispetto a quella del colesterolo totale e HDL. Tuttavia esiste una certa riluttanza ad utilizzare questi parametri perché le informazioni relative al dosaggio della apoA1 e apoB sono pari a quelle fornite, rispettivamente, dal dosaggio dei livelli di colesterolo HDL e colesterolo LDL.

DIAGNOSTICA DELLE DISLIPIDEMIE

La caratterizzazione di un soggetto che si presenta con un problema di dislipidemia è di fondamentale importanza al fine di una corretta valutazione del rischio cardiovascolare. La dislipidemia è, nella maggior parte dei casi, una malattia complessa, determinata dalla interazione di diversi fattori genetici ed ambientali che si combinano in modo diverso tra loro e da persona a persona. Negli ultimi anni, sono emerse consistenti informazioni riguardanti le basi genetiche ed il ruolo di diversi fattori molecolari coinvolti nella patogenesi di questo disordine metabolico con conseguente superamento dell'antica classificazione di Fredrickson, basata quasi esclusivamente sulle manifestazioni "fenotipiche" della dislipidemia. Tuttavia, la diagnostica genetico-molecolare sta assumendo sempre maggiore importanza nell'inquadramento clinico del paziente dislipidemico nonostante sia gravata da importanti limitazioni, quali i costi, la possibilità di eseguire alcuni test solo in centri altamente specializzati e pertanto, dovrebbe essere presa in considerazione nell'ambito dell'*iter* diagnostico solo in casi particolari come la caratterizzazione di un rischio genetico familiare o quando possa effettivamente influenzare la condotta terapeutica. La diagnosi clinica rimane pertanto il cardine dell'*iter* diagnostico ⁽¹⁾ e si basa innanzitutto sulla esclusione delle forme secondarie, sulla anamnesi personale e familiare, sulla valutazione del profilo lipidico del soggetto e dei familiari di I e II grado (e la costruzione di alberi genealogici) dove possibile e su un attento esame obiettivo completo, volto alla ricerca di xantomi, xantelasmi, arco corneale e lipemia retinalis.

IPERLIPIDEMIE SECONDARIE

Come precedentemente menzionato, la dislipidemia è più spesso secondaria ad altre cause che non dovuta ad un difetto genetico primitivo. Anche in pazienti con difetti genetici conosciuti, è comunque importante considerare i fattori secondari che possono influenzare i livelli lipidici: tra questi i più comuni sono l'obesità, lo stile di vita come la dieta, l'esercizio fisico, il fumo ed il consumo di alcool, disordini endocrini quali diabete ed ipertiroidismo, problemi renali ed epatici [TABELLA 3].

Tabella 3. Forme di dislipidemia secondarie ad altre malattie.

IPERCOLESTEROLEMIA	IPERTRIGLICERIDEMIA
Ipotiroidismo Sindrome nefrosica Itero ostruttivo Anoressia nervosa	Alcol Obesità Diabete mellito tipo 2 Insufficienza renale Gravidanza Lupus Eritematoso Sistemico Gammopatia monoclonale

Un'altra importante causa di aumento dei lipidi plasmatici è l'uso di ormoni e farmaci che interferiscono in vario modo sui livelli di trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL [TABELLA 4].

Tabella 4. Effetto di ormoni e di alcuni farmaci sui livelli di trigliceridi e colesterolo.

FARMACO	TRIGLICERIDI	LDL-COL	HDL -COL
Estrogeni, estradiolo	Aumento	Nessun effetto	Aumento
Androgeni, testosterone	Aumento	Riduzione	Aumento
Progestinici	Riduzione	Aumento	Riduzione
Glucocorticoidi	Aumento	Riduzione	Aumento
Ciclosporina	Aumento	Aumento	Aumento
Tacrolimus	Aumento	Aumento	Aumento
Diuretici Tiazidici	Aumento	Aumento	Riduzione
β-bloccanti	Aumento	Nessun effetto	Riduzione
Sertalina	Aumento (possibile)	Aumento	Nessun effetto
Inibitori delle proteasi	Aumento	Nessun effetto	Nessun effetto
Valproato e farmaci analoghi	Aumento	Nessun effetto	Riduzione
Isotretinoina	Aumento	Nessun effetto	Riduzione

IPERLIPIDEMIE PRIMITIVE

Si possono distinguere in (a) dislipidemie monogeniche che riconoscono la loro causa in difetti localizzati in un unico gene e che possono essere trasmesse in modo autosomico dominante o recessivo, (b) dislipidemie a genetica complessa, la cui patogenesi è legata alla combinazione di diversi geni la cui espressione è determinata da livelli variabili di penetranza e che si manifestano con elevata frequenza nella popolazione e le (c) dislipidemie poligeniche determinate dalle interazioni tra numerosi geni e fattori ambientali.

In base a quanto riportato il ruolo della diagnostica clinica, laboratoristica e genetico-molecolare, varia a seconda dei diversi tipi di sindromi dislipidemiche.

Ringraziamenti. *Un ringraziamento al Dr. Alessandro Montanelli, Direttore dei Laboratori Analisi Cliniche, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milano, per l'apporto critico nella diagnostica di laboratorio.*

BIBLIOGRAFIA

- 1) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285: 2486-97.
- 2) Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, and Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
- 3) Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. The Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
- 4) Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995; 274: 801-06.
- 5) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- 6) Negre-Salvayre A, Dousset N, Ferretti G, Bacchetti T, Curatola G, Salvayre R. Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. *Free Radic Biol Med* 2006; 1031-40.
- 7) Tall AR. Plasma high-density lipoproteins: metabolism and relationship to atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 379-84.
- 8) Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-18.
- 9) Wierzbicki AS. Fibrates after the FIELD study: some answers, more questions. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006; 3: 166-71.
- 10) Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-19.
- 11) Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
- 12) Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implication for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37-45.
- 13) Durrington PN. Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. *Atherosclerosis* 1998; 141: S57-S62.
- 14) Sniderman AD. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 433-38.
- 15) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, and Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-6.
- 16) Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109 (25 Suppl 1): IV6-19.
- 17) Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1042-50.
- 18) Jakubowski H. Protein homocysteinylation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J.* 1999; 13: 2277-83.
- 19) Ferretti G, Bacchetti T, Rabini RA, Vignini A, Nanetti L, Moroni C, Mazzanti L. Homocysteinylation of low-density lipoproteins (LDL)

- from subjects with type 1 diabetes: effect on oxidative damage of human endothelial cells. *Diabet Med.* 2006; 23: 808-13.
- 20) Ferretti G, Bacchetti T, Marotti E, Curatola G. Effect of homocysteinylolation on human high-density lipoproteins: a correlation with paraoxonase activity. *Metabolism* 2003; 52: 146-51.
 - 21) Wilson PW. Homocysteine and coronary heart disease: how great is the hazard? *JAMA* 2002; 288: 2042-3.
 - 22) Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, McPartlin J, Scott J. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 695-700.
 - 23) Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
 - 24) Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
 - 25) Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
 - 26) Sniderman AD, Furnerg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frolich J, Jungher I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777-80.
 - 27) Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions. Relative contribution of small dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241-53.
 - 28) Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation.* 2000; 102: 1886-92.
 - 29) Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44: 2301-06.
 - 30) Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factor for major coronary events in middle aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
 - 31) Luc G, Bard JM, Arveiler D et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2002; 163: 377-84.
 - 32) Akira T. Postprandial hyperlipemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 322-29.
 - 33) Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.
 - 34) The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Relationship between low density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 1733-37.
 - 35) Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med.* 1993; 94: 350-56.
 - 36) De Graaf J, Hedrick J, Stalenhof AF. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment. *Atheroscler Thromb* 1993; 13: 712-9.
 - 37) Aviram M. Oxidative modification of low density lipoprotein and atherosclerosis. *Isr J Med Sci* 1995; 31:241-9.
 - 38) Aviram M. Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis, and the antiatherogenicity of antioxidants. *Eur Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 599-608.
 - 39) Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1785-92.
 - 40) Alleva R, Tomassetti M, Battino M, Curatola G, Littarru GP, and Folkers K. The roles of coenzyme Q10 and vitamin E on the peroxidation of human low density lipoprotein subfraction. *Proc. Natl. ACHD. Sci USA* 1992; 92: 9388-91.
 - 41) Chen GC, Liu W, Duchateau P, Allart J., Hamilton RL et al. Conformational differences in human apoprotein B-100 among subspecies of low density (LDL). Association of altered proteolytic accessibility with decreased receptor binding LDL subspecies from hypertriglyceridemic subject. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 29121-28.
 - 42) Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman J. Discrete subspecies of human low density lipoprotein are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J. Lip. Res.* 1991; 32: 1741-53.
 - 43) Garin MC, Kalix B, Morabia A, James RW. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2264-9.
 - 44) Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. *Eur. J. Biochem.* 1992; 211: 871-79.
 - 45) Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2882-91.
 - 46) Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, Kuksis A, Connelly PW. Multiple substrates for paraoxonase-1 during oxidation of phosphatidylcholine by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 391-6.
 - 47) Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylolation. *J Biol Chem.* 2000; 275: 3957-62.
 - 48) Leus FR, Wittekoek ME, Prins J, Kastelein JJ, Voorbij HA. Paraoxonase gene polymorphisms are associated with carotid arterial wall thickness in subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2000; 149: 371-7
 - 49) Voetsch B, Benke KS, Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo J. Paraoxonase 192 Gln-->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke.* 2002; 33: 1459-64.

- 50) Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1451-7.
- 51) Domagała TB, Łacinski M, Trzeciak WH, Mackness B, Mackness MI, Jakubowski H. The correlation of homocysteine-thiolactonase activity of the paraoxonase (PON1) protein with coronary heart disease status. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2006; 52: 4-10.
- 52) Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. High-density lipoprotein: is it always atheroprotective? *Curr Atheroscler Rep.* 2006; 8: 405-411.
- 53) Ansell BJ, Navab M, Hama S et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation.* 2003; 108: 2751-56.
- 54) Hansel B, Kontush A, Bonnefont-Rousselot D, Bruckert E, Chapman MJ. Alterations in lipoprotein defense against oxidative stress in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2006; 8: 501-9.
- 55) Davies KJ. An overview of oxidative stress. *IUBMB Life.* 2000; 50: 241-44.
- 56) Demmelmair H, Sauerwald T, Koletzko B, Richter T. New insights into lipid and fatty acid metabolism via stable isotopes. *European Journal of Pediatrics* 1997; 156: 70-4.
- 57) Carnielli VP, Simonato M, Verlato G, Luijendijk I, De Curtis M, Sauer JJ, Cogo P. Synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm newborns fed formula with long-chain polyunsaturated fatty acids. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1323-30.
- 58) Ouguerram K, Krempf M, Maugeais C, Maugeère P, Darmaun D, Magot T. A new labeling approach using stable isotopes to study in vivo plasma cholesterol metabolism in humans. *Metabolism.* 2002; 51: 5-11.

Abbreviazioni: ABC, *ATP-binding cassette protein*; ADH3, *autosomal dominant hypercholesterolemia 3*; Apo, *apoproteina*; ARH, *autosomal recessive hypercholesterolemia*; NCEP ATPIII, *Nation Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; CETP, *cholesterol ester transfer protein*; CHD, *coronary heart disease (cardiopatia coronaria)*; CRP, *proteina C reattiva*; CVD, *cardiovascular disease (malattia cardiovascolare)*; FCH, *ipercolesterolemia familiare combinata*; FCHL, *iperlipidemia combinata familiare*; FDB, *familial defective apolipoprotein B*; FED, *fish eye disease*; FH, *ipercolesterolemia familiare*; FHA, *ipoalfalipoproteinemia familiare*; FHTG, *ipertrigliceridemia familiare*; FIELD, *Fenofibrate Intervention and Endpoint lowering in diabetes*; Hcy, *omocisteina*; Hcy-T, *omocisteina tiolattone*; HDL, *lipoproteine ad alta densità*; HL, *lipasi epatica*; IDL, *lipoproteine a densità intermedia*; LCAT, *lecitina:colesterolo aciltransferasi*; LDL, *lipoproteine a bassa densità*; LDL-OX, *lipoproteine a bassa densità ossidate*; LDLR, *recettore delle LDL*; Lp(a), *lipoprotein(a)*; LPL, *lipoprotein lipasi*; MRFIT, *Multiple Risk Factor Intervention Trial*; NCEPT, *National Cholesterol Education Program*; PAI, *inibitore dell'attivatore del plasminogeno*; PAF, *platelet activating factor*; PAH-AH, *PAF-acetil idrolisi*; PH, *ipercolesterolemia poligenica*; PON1, *paraoxonasi*; PRIME, *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*; ROS, *specie reattive dell'ossigeno*; RL, *remnant lipoprotein*; RLP, *remnant like particle*; SM, *sindrome metabolica*; TG, *trigliceridi*; TxA2, *tromboxano A2*; VLDL, *lipoproteine a bassissima densità*.

Classificazione delle dislipidemie

Costa A, Pedrolli C, Valzolgher L

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica dell'Ospedale S. Chiara, Trento.

DEFINIZIONE

Con il termine *dislipidemie* o *dislipoproteinemie* si intende uno spettro di alterazioni dei livelli di lipidi nel plasma rispetto alla norma; ovvero colesterolo e trigliceridi che sono veicolati nel sangue dalle lipoproteine. In particolare le alterazioni che rivestono maggior interesse dal punto di vista del rischio cardiovascolare sono essenzialmente: ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e bassi livelli di HDL, che si possono presentare ciascuna in forma isolata o in associazione, in conseguenza di alterazioni genetiche o secondarie ad altre condizioni patologiche.

È noto infatti che le dislipidemie rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e malattie cardiovascolari. Poiché esse sono condizioni abbastanza diffuse, il loro riconoscimento e trattamento nei pazienti a rischio costituisce un intervento importante sia in prevenzione primaria che secondaria. Molta attenzione deve essere posta verso il ruolo dei fattori ambientali modificabili che concorrono alla patogenesi di queste condizioni. In tal senso dieta, attività fisica, e corretto stile di vita costituiscono la prima linea di intervento.

CLASSIFICAZIONE

Dal punto di vista nosografico esistono e sono state adottate nel tempo diverse classificazioni delle dislipidemie a seconda che si voglia considerare l'alterazione lipidemica fondamentale (si distinguono ipercolesterolemie ed ipertrigliceridemie, e forme miste); l'aspetto fenotipico (classificazione di Fredrickson); il difetto biochimico-genetico (alterazioni mono e poligeniche); oppure secondo l'aspetto patogenetico (dislipidemie primitive e secondarie).

Vi è poi la classificazione delle dislipidemie proposta dal NCEP-ATPIII nell'ultima revisione nel 2004: è la più recente che merita attenzione particolare in quanto estremamente semplificata e di carattere operativo e definisce livelli lipidemici ottimali e cut-off per il trattamento.

Ognuna di queste classificazioni presenta punti di forza e limiti. La classificazione di Fredrickson in uso per molti anni costituisce tutt'ora un sistema di riferimento per indicare determinati pattern di alterazioni lipoproteiche. Il limite maggiore consiste nel fatto che nell'ambito dello stesso pattern si incontrano alterazioni metaboliche eterogenee e che uno stesso difetto genetico può presentarsi con fenotipi diversi. Inoltre non distingue fra forme genetiche e secondarie e dislipidemie con basso HDL. La classificazione biochimico-genetica, che i continui progressi nel campo della biologia molecolare stanno rendendo sempre più articolata, presenta però ancora alcuni punti oscuri; molte alterazioni coinvolgono più geni e alcuni meccanismi molecolari ancora da chiarire.

La classificazione dell'ATPIII semplifica enormemente l'inquadramento clinico, dividendo le dislipidemie in: alterazioni dei livelli di colesterolo totale, di LDL-colesterolo, di HDL-colesterolo e di trigliceridi. L'uso di questa classificazione è sempre più diffuso nella pratica clinica in quanto oltre ad essere essenziale fornisce delle indicazioni operative sull'identificazione e trattamento dei pazienti con sindrome metabolica in base ad una stratificazione del rischio cardiovascolare (secondo il Framingham Point Scale).

CLASSIFICAZIONE FENOTIPICA (FREDRICKSON):

la classificazione delle dislipoproteinemie secondo l'aspetto fenotipico si basa su quella proposta da Fredrickson nel 1967 e poi adottata in forma modificata anche dall'OMS nel 1972. Consiste nella suddivisione in 6 fenotipi designati in base alle anomalie lipoproteiche che si determinano dopo separazione elettroforetica delle proteine [TABELLA 1]. Per ogni gruppo di presentazione (fenotipo) e la rispettiva anomalia lipidica è possibile individuare determinati pattern e tentare di tracciare alcune correlazioni cliniche anamnestiche e patogenetiche [TABELLA 2].

Tabella 1. Classificazione fenotipica delle dislipidemie.

TIPO	DESIGNAZIONE E TIPO DI ANORMALITÀ LIPIDICA	LIPOPROTEINA AUMENTATA	ASPETTO DEL SIERO
I	Aumento dei triacilgliceroli esogeni	Chilomicroni	Strato cremoso sopra e sotto limpido
IIa	Ipercolesterolemia LDL con triacilgliceroli nella norma	LDL	Chiaro
IIb	Ipercolesterolemia LDL con ipertrigliceridemia modesta (rapporto col/trigl > 1)	LDL e VLDL	Chiaro o lievemente torbido
III	Ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia (rapporto col/trigl 0,3-1)	IDL	Lattiginoso o torbido
IV	Ipertrigliceridemia endogena con livelli da modesti a discreti e colesterolo nella norma o aumentato	VLDL	Torbido
V	Ipertrigliceridemia endogena da discreta a grave	VLDL e Chilomicroni	Strato cremoso sopra e torbido sotto

- **TIPO I:** l'anormalità lipoproteica è rappresentata dall'aumento dei chilomicroni; l'alterazione lipidica è rappresentata da ipertrigliceridemia severa (> 1000 mg/dl) e basso HDL. Gli individui affetti possono presentare obiettivamente: xantomi eruttivi, lipemia retinica e anamnesi positiva per pregressi episodi di dolore addominale (pancreatite). Il fenotipo I si può riscontrare più frequentemente negli individui affetti da dislipidemie primitive che appartengono alle s. chilomicromiche (Deficit di LPL e deficit di ApoCII) che sono a rischio di evoluzione verso il tipo V.
- **TIPO IIa:** questo fenotipo è caratterizzato da aumento delle LDL con ipercolesterolemia pura. I trigliceridi sono nella norma. Gli individui con fenotipo IIa possono presentare xantomi tendinei e tuberosi e aumentato rischio di aterosclerosi precoce. Il fenotipo IIa è di riscontro piuttosto comune e si ritrova in diverse forme sia primitive che secondarie. Fra le forme primitive: ipercolesterolemia familiare, difetto familiare di ApoB, ipercolesterolemia poligenica; fra le secondarie: ipotiroidismo e sindrome nefrosica.
- **TIPO IIb:** è caratterizzato da aumento delle LDL e anche delle VLDL con dislipidemia mista (aumento di colesterolo e in misura minore di trigliceridi). Gli individui affetti presentano un aumentato rischio di aterosclerosi precoce. Si riscontra in alcune forme primitive quali: iperlipidemia familiare combinata e in alcune forme secondarie all'uso di farmaci (diuretici), nei pazienti affetti da ipotiroidismo, diabete, malattie renali.
- **TIPO III:** è contraddistinto da dislipidemia mista con importante ipertrigliceridemia e dall'accumulo di IDL, lipoproteine residue delle VLDL, e chilomicroni. Gli individui affetti possono presentare obiettivamente xantomatosi palmare oltre ad aumentato rischio di aterosclerosi ed eventi cardiovascolari precoci. Questo fenotipo è caratteristico di due disordini primitivi non comuni: la disbetalipoproteinemia familiare e il deficit di lipasi epatica.
- **TIPO IV:** è caratterizzato da accumulo di VLDL con ipertrigliceridemia, livelli di colesterolo totale spesso nella norma e basso HDL. Gli individui affetti presentano un modico aumento del rischio di aterosclerosi. Questo fenotipo si può riscontrare in pazienti affetti da un disordine primitivo, l'ipertrigliceridemia familiare, ma anche nei soggetti predisposti su cui si iscrivono alcune condizioni secondarie: diabete, abuso di alcol, uso di alcuni farmaci.
- **TIPO V:** vi è un importante accumulo di VLDL e chilomicroni con ipertrigliceridemia massiva. Negli individui affetti è possibile riscontrare la presenza di xantomi eruttivi e moderato aumento del rischio cardiovascolare. Può essere il fenotipo evolutivo di una s. chilomicronica da un fenotipo I o di una ipertrigliceridemia familiare o di alcune forme secondarie da un fenotipo IV.

Tabella 2. Fenotipo e correlazione clinica (modificata da Harrison, Principi di Med Interna, XVI Ed. 2005)

	I	Ila	Ilb	III	IV	V
Anormalità lipidica	Aumento dei triacilgliceroli esogeni	Ipercolesterolemia LDL con triacilgliceroli nella norma	Ipercolesterolemia LDL con ipertrigliceridemia modesta	Ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia endogena con livelli da modesti a discreti e colesterolo nella norma o aumentato	Ipertrigliceridemia endogena da discreta a grave
Lipoproteina aumentata	Chilomicroni	LDL	LDL E VLDL	Chilomicroni e residui di VLDL	VLDL	VLDL e chilomicroni
LDL colesterolo	-	↑	↑	-	-	-
HDL colesterolo	↓↓↓	↓	↓	-	↓↓	↓↓↓
Trigliceridi	↑↑↑	-	↑	↑↑	↑	↑↑↑
Rapp. colesterolo/trigliceridi			> 1	0,3 - 1	0,2 - 1	
Aspetto del siero	Strato cremoso sopra e sotto limpido	Chiaro	Chiaro o Lievemente torbido	Lattiginoso o torbido	Torbido	Strato cremoso sopra e torbido sotto
Clinica	Xantomi eruttivi, ipemia retinica	Xantomi tendinei e tuberosi	-	Xantomi palmari, eruttivi	-	Xantomi eruttivi
Pancreatite	Frequente	-	-	-	-	Frequente
Rischio Aterosclerosi coronarica	-	Precoce	Precoce	Precoce	Possibile	Possibile
Rischio Aterosclerosi periferica	-	Si	Si	Si	Possibile	Possibile
Malattie e difetti correlati	S. chilomicroniche familiari (deficit di LPL e ApoCII)	Ipercolesterolemia familiare, difetto familiare di ApoB, ipercolesterolemia poligenica	Iperlipidemia familiare combinata	Disbetalipoproteinemie familiari deficit di lipasi epatica	Ipertrigliceridemia familiare	Ipertrigliceridemia familiare s. chilomicroniche familiari (deficit di LPL e ApoCII)
Forme secondarie		Ipotiroidismo, sindrome nefrosica	Diuretici, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, diabete		Diabete, alcool, betabloccanti, estrogeni	Alcool, estrogeni

CLASSIFICAZIONE GENOTIPICA E PATOGENETICA

I diversi fenotipi possono essere espressione di cause diverse. Lo stesso difetto molecolare può produrre fenotipi diversi. Pertanto risulta utile ricorrere ad una classificazione delle dislipidemie che tenga conto dell'aspetto patogenetico e genotipico. Distinguiamo quindi:

DISLIPIDEMIE PRIMITIVE: [TABELLA 3] si basano su alterazioni biochimico-genetiche. L'anormalità lipoproteica è dovuta a mutazioni genetiche che determinano difetti molecolari nella sintesi o nella degradazione delle lipoproteine. In base al tipo di alterazione lipidica esse si suddividono in:

- ipercolesterolemie,
- ipertrigliceridemie,
- forme miste,
- forme con basso HDL.

Le alterazioni possono essere monogeniche o poligeniche e il difetto ben determinato o ignoto.

DISLIPIDEMIE SECONDARIE: [TABELLA 4] conseguenti ad altre patologie o condizioni (obesità, diabete, ipotiroidismo, malattie renali ed epatiche, alcolismo, uso di farmaci, altro). L'intervento terapeutico fondamentale si basa sulla rimozione della causa o condizione che ha determinato insieme alla correzione dei fattori ambientali quali alimentazione e stile di vita, abitudini voluttuarie.

FORME PRIMITIVE CON IPERCOLESTEROLEMIA

Queste forme presentano tutti livelli elevati di colesterolo totale a digiuno in presenza di livelli normali di trigliceridi e sono quasi sempre associati ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL (fenotipo IIa) poiché le LDL trasportano circa il 65-75% del colesterolo totale del plasma. Più raramente si osserva ipercolesterolemia in pazienti che presentano livelli aumentati di colesterolo HDL.

- **Ipercolesterolemia familiare poligenica:** in questa forma si iscrivono una gran parte delle ipercolesterolemie. Esse sono il risultato delle alterazioni di più geni che possono determinare sia una iperproduzione delle LDL che un diminuito catabolismo. Queste alterazioni si traducono in aumentati livelli di colesterolo plasmatico, che si attestano fra 240 e 350 mg/dl, con normale trigliceridemia e in assenza di cause secondarie. Corrisponde al fenotipo IIa di Fredrickson, anche se i livelli di LDL colesterolo non sono così elevati come nella ipercolesterolemia familiare monogenica e nel deficit familiare di ApoB. Anche l'anamnesi può essere utile per differenziare l'ipercolesterolemia poligenica da queste forme monogeniche gravate da maggior rischio. Rispetto ad esse, infatti, nei familiari di primo grado degli individui affetti da ipercolesterolemia poligenica si riscontra minore prevalenza di individui ipercolesterolemici (< 10% dei familiari affetti). L'aumentato livello di colesterolo determina comunque un aumento del rischio di aterosclerosi. Non sono presenti invece xantomi. Molto importante risulta l'interazione con i fattori ambientali e la correzione dei fattori modificabili, fra i quali fondamentale la dieta, che deve fondarsi su una ridotta assunzione di acidi grassi saturi e colesterolo e l'attività fisica regolare. Seguita quindi eventualmente dall'approccio farmacologico.
- **Ipercolesterolemia familiare monogenica (FH):** è una patologia autosomica codominante di tipo monogenico: è causata da mutazioni a carico del gene per il recettore per le LDL che comportano ridotto numero di recettori per le LDL e difettosa clearance di esse dal circolo, in particolare della frazione delle ApoB delle LDL. Pertanto più VLDL e IDL vengono secrete dal fegato e più IDL sono convertite in LDL rispetto a quelle che sono captate dai recettori epatici per le LDL. Dal punto di vista molecolare sono state ormai descritte più di 750 mutazioni del gene del recettore. In conseguenza delle mutazioni del recettore delle LDL la rimozione delle LDL dal circolo è rallentata, risulta aumentata invece la sua produzione e pertanto la malattia risulta caratterizzata da un fenotipo IIa: livelli elevati di colesterolo LDL, estremamente elevati negli individui omozigoti, con HDL normale o ridotto e normale livello di trigliceridemia. Le mutazioni possono presentarsi in eterozigosi od in omozigosi (entrambi gli alleli del gene del recettore risultano colpiti da diverse mutazioni). La forma in omozigosi è rara mentre in eterozigoti ha una incidenza di 1 caso su 500 individui. L'incidenza della malattia è risultata particolarmente elevata in alcune sottopopolazioni; afrikaners, cristiani libanesi e franco-canadesi. Queste mutazioni hanno effetto quantitativo e determinano diversi livelli di attività del recettore e di gravità della malattia. La forma con mutazioni in omozigosi viene classificata in base alla attività residua del recettore in: forme recettore negativo con attività recettoriale < 2%; e forme recettore difettivo con attività recettoriale compresa fra 2-25%. Globalmente la forma in omozigosi è piuttosto rara presentando una incidenza di 1 su un milione di persone ed è caratterizzata da aterosclerosi precoce con elevata mortalità cardiovascolare e manifestazioni fin dall'infanzia che includono morte improvvisa, patologia vascolare sintomatica. Obiettivamente si può evidenziare la presenza di xantomatosi cutanea che colpisce mani, polsi, gomiti, ginocchi, talloni e antiche, grandi xantelasma, presenza di arco corneale, e livelli plasmatici di colesterolo totale > 500 mg/dl (in genere compresi fra 500-1000 mg/dl). Le tipiche manifestazioni aterosclerotiche della malattia coinvolgono la radice dell'aorta con possibili e determinazione di stenosi valvolare e sopravvalvolare e coinvolgimento degli osti coronarici. Nel gruppo in omozigosi con LDL recettore negativo la prognosi è infausta e se non trattati questi pazienti raramente raggiungono la seconda decade di vita. Nel gruppo LDL recettore-difettivo invece, in genere le manifestazioni coronariche esordiscono prima dei 30 anni. È importante per arrivare ad una diagnosi della malattia effettuare una corretta anamnesi, che prevede la raccolta dei valori plasmatici di colesterolo e trigliceridi anche dei parenti di primo grado degli individui affetti. È disponibile anche, per confermare la diagnosi, un test che misura l'attività del recettore delle LDL nei fibroblasti su campioni biotici di cute oppure attraverso la quantificazione del numero di recettori delle LDL sulla superficie dei linfociti attraverso la tecnica di *cell-sorting*. Il trattamento dei pazienti in omozigosi si avvale di aferesi delle LDL dal plasma e terapia combinate con farmaci ipolipemizzanti, come statine e resine. La forma in eterozigosi, in cui uno solo degli alleli del gene per il recettore delle LDL risulta mutato, è una malattia piuttosto frequente che ha una incidenza di 1 su 500 individui nel mondo. In conseguenza della mutazione del singolo gene i livelli di colesterolo risultano aumentati fin dalla nascita, attestandosi fra 200 e 400 mg/dl e

con trigliceridemia nella norma. Il riscontro avviene in genere incidentalmente in corso di esami ematochimici routinari poiché le manifestazioni cliniche dell'ipercolesterolemia si rendono in genere evidenti in età adulta ma comunque entro i 50 anni di età. Vi è aumentato rischio di aterosclerosi ed eventi precoci, ed obiettivamente può essere presente xantomatosi tendinea. Non infrequente risulta il riscontro di più membri nella stessa famiglia affetti da ipercolesterolemia (> 50% familiari di primo grado affetti), tipicamente un genitore e metà dei figli, poiché la trasmissione di tipo autosomico codominante presenta infatti elevata penetranza (> 90%). Possono orientare verso la diagnosi di ipercolesterolemia familiare un'accurata anamnesi in cui emerge un'importante familiarità per patologia cardiovascolare e aterosclerosi insorte precocemente in molti membri della famiglia, soprattutto quelli di sesso maschile. Obiettivamente è possibile e frequente (in più del 70% degli individui affetti) il riscontro di arco corneale, xantomi tendinei a dorso della mano, gomito, ginocchia, tendine d'Achille. L'età di comparsa degli eventi aterosclerotici e la prognosi appaiono piuttosto variabili e influenzate da diversi fattori, quali il tipo di difetti recettoriali presenti dal punto di vista molecolare, la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari; e sembra peggiore per i pazienti che presentano contemporaneamente livelli di Lp(a) e nel sesso maschile. In ogni caso entrambi i sessi presentano, se non trattati, un significativo aumento del rischio coronarico rispetto alla popolazione generale.

Anamnesi ed esame obiettivo corredati dai dati laboratoristici consentono di arrivare alla diagnosi, non essendo disponibili test laboratoristici di conferma come per la forma in omozigosi. Prima di iniziare il trattamento andranno escluse cause secondarie quali ipotiroidismo, sindrome nefrosica e malattie biliari. La terapia deve fondarsi sulla combinazione di dieta ipolipidica e a basso contenuto di colesterolo e farmaci ipolipemizzanti (statine da sole o in combinazione). Aferesi nei casi in cui queste misure non fossero sufficienti.

- **Difetto familiare di ApoB-100:** malattia autosomica dominante dovuta a mutazione dell'apoB100, ligando del recettore delle LDL. La mutazione a livello dell'apoB100 - la più frequente riguarda la sostituzione dell'aa glutamina con asparagina nella posizione (aa 3500) del ligando - determina una ridotta affinità di legame delle LDL con il recettore e conseguentemente riduzione della velocità con cui esse vengono rimosse dal circolo e catabolizzate. Prevalenza e manifestazioni cliniche nella forma eterozigote ed omozigote sono simili alle rispettive forme omo- ed eterozigote della ipercolesterolemia familiare dalla quale risulta difficile operare una distinzione clinica. Nella forma eterozigote il difetto di Apo B familiare si presenta con una frequenza di 1 caso su 1000 individui nelle popolazioni occidentali. È caratterizzata da aumentati livelli di colesterolo LDL, trigliceridi nella norma, aterosclerosi precoce e xantomi tendinei. Rispetto alla rispettiva forma di ipercolesterolemia familiare i livelli di LDL colesterolo risultano forse un po' inferiori. La distinzione fra le due patologie risulta possibile dalla analisi genetica con identificazione del tipo di mutazione. Questo non è comunque necessario dal punto di vista terapeutico in quanto la prognosi e il trattamento risultano sovrapponibili e si basano essenzialmente su dieta e terapia farmacologica allo scopo di diminuire il rischio di eventi coronarici che negli individui non trattati tendono a comparire precocemente.
- **Ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH):** malattia autosomica recessiva, rara nella popolazione generale ma che ha maggior incidenza in Sardegna. È dovuta a mutazioni di una proteina implicata nel processo di endocitosi delle LDL mediata dal recettore epatico. Presenta una forma omozigote ed una eterozigote che ricordano le rispettive forme di ipercolesterolemia familiare e si caratterizza per la presenza nel plasma di elevati livelli di colesterolo, xantomi tendinei e insorgenza precoce di malattia cardiovascolare. La terapia richiede un approccio farmacologico con inibitori della HMGCoA reductasi.

FORME PRIMITIVE CON IPERTRIGLICERIDEMIA

Comprende forme ad eziologia ignota (ipertrigliceridemia familiare) e forme in cui il difetto molecolare sono più noti e conosciuti (sindromi chilomicroniche familiari che comprendono il deficit di LPL e il difetto di Apo CII). In tutti i casi il risultato è un aumento dei livelli di trigliceridi circolanti talvolta in maniera estremamente aumentata, che oltre che comportare un aumentato rischio di eventi acuti come pancreatite, l'ipertrigliceridemia viene sempre più oramai riconosciuta nel lungo termine come fattore di rischio indipendente di aterosclerosi coronarica.

- **Ipertrigliceridemia familiare:** malattia autosomica dominante ad eziologia ignota, che si presenta nella popolazione generale con una frequenza di 1/500 ed è caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi nel sangue degli individui affetti (valori di trigliceridemia da 250 mg/dl fino a 1000 mg/dl), accompagnati da livelli di co-

lesterolo normali o moderatamente aumentati (in genere < 250 mg/dl), livelli di HDL spesso ridotti con LDL normali o poco aumentate. In genere la classe lipoproteica che risulta aumentata sono le VLDL e dal punto di vista fenotipico essa corrisponde ad una iperlipoproteinemia di tipo IV di Fredrickson. Alcuni pazienti tuttavia possono presentare una forma più grave in cui oltre all'aumento delle VLDL c'è anche un contemporaneo aumento dei chilomicroni (iperlipoproteinemia di tipo V). Lo sviluppo di iperchilomicronemia con elevati livelli di trigliceridi possono essere precipitati da fattori dietetici, quali abusi alimentari, eccessiva assunzione di zuccheri, uso di alcol, eccesso ponderale e terapia estrogenica.

La diagnosi di ipertrigliceridemia familiare si può porre sulla base del riscontro di: trigliceridi elevati (> 250 mg/dl) dopo esclusione di altre forme secondarie, bassi livelli di HDL e colesterolemia normale o modicamente aumentata (colesterolo < 250 mg/dl), presenza di parenti di primo grado all'interno della stessa famiglia che presentano un quadro simile.

L'identificazione dei soggetti affetti è importante soprattutto in considerazione del loro aumentato rischio cardiovascolare e della notevole importanza che rivestono i fattori modificabili nell'espressione della malattia. Un appropriato regime terapeutico si fonda naturalmente su dieta e corretto stile di vita e nei casi con trigliceridemia > 700 mg/dl si avvale anche dell'approccio farmacologico per ridurre il rischio di pancreatite.

- **Deficit di lipoproteinlipasi (LPL):** è una patologia autosomica recessiva che si manifesta nella popolazione con una frequenza di circa 1 caso su 1 milione. La carenza genetica di LPL determina un accumulo di VLDL e di chilomicroni plasmatici, in quanto la LPL che riconosce l'apoCII come suo cofattore a livello lipoproteico, idrolizza i trigliceridi nelle VLDL e nei chilomicroni determinando così la loro rimozione dal circolo in seguito all'aumento postprandiale. Pertanto l'alterata lipolisi che consegue a questo difetto comporta un aumento soprattutto di chilomicroni che permangono a lungo nel plasma arricchendosi di ulteriori particelle di trigliceridi e in misura minore anche di VLDL. I livelli di trigliceridi a digiuno sono così elevati che raggiungono e superano i 1000 mg/dl, i livelli di colesterolo si presentano in genere più elevati che nella norma. Questa iperlipoproteinemia è ascrivibile fenotipicamente ad un tipo I o tipo V di Fredrickson a seconda della minore o maggiore componente di trigliceridi circolanti. Il plasma si presenta torbido, ma se lasciato a riposare i chilomicroni si dividono e fluttuano in superficie formando nello strato soprastante cremoso. Questa patologia può manifestarsi precocemente con episodi di dolore addominale ricorrente causato da pancreatite acuta. Possono inoltre essere presenti: lipemia retinalis a livello dei vasi della retina, xantomi eruttivi non dolenti su schiena, glutei, superfici estensorie di braccia e gambe che regredendo diventano pruriginosi; tuttavia alcuni dei pazienti affetti non sviluppano questo tipo di alterazioni. La diagnosi può essere fatta con dosaggio enzimatico attraverso la misura della attività lipolitica dei trigliceridi su plasma precedentemente eparinizzato, che evidenzia ridotta attività di LPL. Dal punto di vista terapeutico risulta essenziale instaurare una dieta strettamente ipolipidica (fino a restrizione dell'apporto di lipidi alimentari < 15 g/die) che prevede integrazione di vitamine liposolubili; eventualmente, se la terapia dietetica non risultasse sufficiente, potrebbe risultare utile associare la supplementazione con olio di pesce (omega 3).
- **Deficit di ApoC-II:** patologia autosomica recessiva che condivide diversi aspetti patogenetici e manifestazioni cliniche con il deficit di LPL precedentemente descritto, anche se ha incidenza minore. L'ApoC-II rappresenta il cofattore per l'azione della LPL che promuove la rimozione dei trigliceridi dal circolo attraverso l'idrolisi dalle lipoproteine che li veicolano: chilomicroni e VLDL. Pertanto mutazioni per i geni che codificano per l'apoCII si associano ad alterazioni della lipolisi con conseguentemente aumentati livelli di chilomicroni e VLDL. L'aspetto fenotipico anche in questo caso può oscillare fra un tipo I e un tipo V; per questo le due patologie, deficit di LPL e di apoCII vengono talvolta definite "sindromi chilomicroniche familiari". Clinicamente vi sono elevati livelli di colesterolo ma soprattutto trigliceridi circolanti, con livelli sovrapponibili a quelli precedentemente descritti per il deficit di LPL, possibile xantomatosi eruttiva, lipemia retinalis, pancreatite. Similmente al deficit di LPL la diagnosi è possibile attraverso misura della bassa attività lipolitica della LPL, ma differentemente dal deficit di LPL, nel plasma dei pazienti con deficit di apoCII si può dimostrare un aumento della attività lipolitica dopo aggiunta di campioni di sangue normale pre-eparinizzato che contiene apoCII in grado di correggere l'attività enzimatica della lipasi. In tal modo il test consente la diagnosi differenziale fra i pazienti affetti da deficit di LPL e di ApoCII altrimenti indistinguibili dal punto di vista clinico e fenotipico. Il cardine della terapia si fonda sulla dieta fortemente ipolipidica, l'integrazione con vitamine liposolubili, eventuali supplementi di olio di pesce, possibile anche per abbassare la chilomicronemia, l'infusione di plasma fresco che contiene ApoCII.

FORME PRIMITIVE MISTE

- **Iperlipemia familiare combinata (FCHL):** malattia autosomica dominante di tipo poligenico il cui difetto molecolare è sconosciuto ma sembra coinvolgere più difetti che interessano più geni. La frequenza piuttosto elevata (1 caso su 200 individui) la rende il disordine lipoproteico più frequente nella popolazione generale che rende una considerevole quota di individui che sono affetti suscettibili di aumentato rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare precoce.

Dal punto di vista biochimico la malattia è caratterizzata da: livelli plasmatici modestamente aumentati di colesterolo (colesterolo totale fra 200 e 400 mg/dl) e di trigliceridi (200-800 mg/dl) e basso HDL colesterolo (< 40 mg/dl). Sono possibili diversi fenotipi: 1) alti livelli di LDL colesterolo; 2) elevati livelli di trigliceridi e VLDL colesterolo; 3) elevati livelli di LDL colesterolo e VLDL colesterolo.

Possibile la transizione da un fenotipo ad un altro. Le manifestazioni cardiovascolari si esprimono pienamente in genere più tardi nell'età adulta e gli individui affetti presentano spesso comorbidità per obesità di tipo viscerale, intolleranza glucidica o diabete, insulino-resistenza, ipertensione, iperuricemia. Non c'è in genere sviluppo di xantomi. I livelli di apo B risultano elevati e in maniera sproporzionatamente più alta di quanto ci si aspetterebbe in base ai livelli di LDL colesterolo, che pur risultano anch'essi aumentati. Questo significa che le LDL, le particelle a bassa densità caratteristiche della malattia hanno un elevato potenziale aterogeno. La condizione definita con "iperbetadisipoproteinemia" che comprende elevati livelli di apo B100 con colesterolo nei limiti normali potrebbe rappresentare anch'essa una possibile variante fenotipica delle diverse forme di iperlipidemia familiare combinata. La diagnosi può essere posta dal riscontro anamnestico di familiari affetti da iperlipidemia ed eventi coronarici precoci unitamente al quadro laboratoristico: modesti aumenti di colesterolo e trigliceridi, basso HDL, e risulta confermata anche dal dosaggio plasmatico con riscontro di livelli elevati di Apo B nonché dal riscontro di un aumentato numero di LDL piccole e dense nel plasma. Pertanto la quantificazione delle particelle beta è un test utile che può essere utilizzato per confermare o escludere la diagnosi negli individui in cui si sospetta una iperlipidemia combinata.

Il trattamento deve essere aggressivo e comprende norme dietetiche che includono la restrizione di grassi saturi e di zuccheri nella dieta, la pratica regolare di esercizio fisico aerobico, nonché la riduzione del peso e il trattamento e correzione tempestiva delle eventuali alterazioni metaboliche concomitanti (ripristino di un adeguato controllo glicemico, terapie ipoglicemizzanti per il diabete, correzione dei livelli pressori, etc). Nella gran parte dei casi, qualora l'approccio dietetico non risulti sufficiente, è necessario instaurare una terapia con farmaci ipolipemizzanti come gli inibitori della HMG CoA reduttasi per riportare i livelli di lipidi nel sangue entro i range desiderabili.

- **Disbetalipoproteinemia:** la disbetalipoproteinemia nota anche come iperlipemia familiare di tipo III è una iperlipemia mista caratterizzata da accumulo di lipoproteine a densità intermedia e chilomicroni e conseguente aumento di trigliceridi e colesterolo. Dal punto di vista fenotipico corrisponde infatti ad una iperlipoproteinemia di tipo III di Fredrickson. La malattia è autosomica recessiva dovuta a mutazione del gene delle Apo E, apolipoproteina ampiamente rappresentata nei chilomicroni e nei residui delle VLDL che ne media la loro rimozione tramite il legame con i recettori lipoproteici epatici. Queste mutazioni a carico del gene dell'ApoE alterano la sua capacità di legame con i recettori lipoproteici con conseguente accumulo di particelle di residui lipoproteici. Il gene APOE presenta una sequenza polimorfica che determina l'espressione di tre isoforme comuni: apoE3, apoE2, apoE4. In particolare l'allele apoE2 presenta ridotta affinità per il recettore delle LDL, pertanto le lipoproteine, residui di chilomicroni e VLDL, che contengono questa isoforma sono rimosse dal circolo più lentamente. In un sottogruppo di pazienti affetti da disbetalipoproteinemia il difetto è costituito proprio dall'espressione in omozigosi delle isoforme di apoE2 su entrambi gli alleli del gene APOE (genotipo E2/E2). La presenza del genotipo E2/E2, che ha una frequenza nella popolazione dell'1% non è però sufficiente. Lo sviluppo della malattia, che avviene in una minoranza di questi individui, richiede l'incontro con un fattore aggiuntivo precipitante, che può essere identificato nella dieta ipercalorica e/o iperlipidica, il diabete mellito, l'obesità, l'ipotiroidismo, la patologia renale, il deficit di estrogeni che avviene in menopausa, l'assunzione di alcol, o la presenza di un'altra forma genetica di iperlipemia, che più frequentemente è rappresentata dalla iperlipemia familiare combinata. Oppure l'ipercolesterolemia familiare monogenica. Vi sono poi alcune forme rare di disbetalipoproteinemia in cui la mutazione a carico del gene dell'apoE cause forme autosomiche dominanti che si manifestano in eterozigoti.

Dal punto di vista clinico i pazienti affetti da disbetalipoproteinemia presentano oltre che elevati livelli di colesterolo e in misura maggiore di trigliceridi, aumentato rischio di insorgenza in età adulta di malattia coronarica e malattia vascolare periferica precoce e obiettivamente possibile presenza di xantomatosi. In particolare gli

xantomati si presentano di due tipi: palmari e tuberocrocutivi. Questi ultimi hanno esordio come gruppi di papule su gomiti, ginocchi, glutei, fino a raggiungere dimensioni di piccoli acini. Gli xantomati palmari invece (chiamati anche xantomati striati palmari) sono discromie giallo-arancio che si trovano sulle pieghe dei palmi delle mani. La diagnosi si basa sulla dimostrazione elettroforetica di una banda larga beta e sulla determinazione dopo ultracentrifugazione del colesterolo VLDL e del rapporto fra colesterolo VLDL e trigliceridi totali plasmatici che deve essere superiore a 0,3 perché sia compatibile con la diagnosi di disbetilipoproteinemia. Il trattamento deve essere mirato *in primis* alla prevenzione e all'eliminazione dei fattori precipitanti aggiuntivi che determinano l'espressione clinica del genotipo patologico. Pertanto dovrà essere posta attenzione particolare alle norme dietetiche e al calo ponderale. L'alimentazione dovrà essere ipocalorica ed ipolipidica, limitando l'apporto di colesterolo e di alcol. Nelle donne in menopausa la dislipidemia risponde al trattamento sostitutivo con estrogeni. Risulta spesso necessaria anche l'instaurarsi di una terapia farmacologica con inibitori della HMG CoA riduttasi da soli o in associazione con altri farmaci ipolipemizzanti.

- **Deficit di lipasi epatica:** malattia autosomica recessiva molto rara provocata da una alterazione del gene che codifica la lipasi epatica, che appartiene alla stessa famiglia di geni dalla LPL. La carenza della lipasi epatica che idrolizza trigliceridi e fosfolipidi in residui lipoproteici e HDL, è causa di accumulo di colesterolo e trigliceridi i cui livelli nel plasma appaiono aumentati, mentre i livelli di HDL sono normali. Non è certa l'associazione con aumentato rischio cardiovascolare.

RIDOTTI LIVELLI DI HDL

Alterazioni dei livelli plasmatici di HDL possono essere indotte da mutazioni a carico dei geni che codificano per proteine coinvolte nella sintesi e nel catabolismo delle HDL. Alcuni di questi difetti sono ben codificati, per altri l'eziologia rimane sconosciuta. In presenza di bassi livelli di HDL il rischio di aterosclerosi è talvolta aumentato, talvolta sovrapponibile a quello della popolazione generale, a seconda del diverso meccanismo che di volta in volta è coinvolto nell'alterazione.

- **Deficit e mutazioni di ApoA-I:** l'assenza o mutazioni dei geni che codificano per l'Apolipoproteina A, raggruppati sul cromosoma 11, causano assenti o ridotti livelli plasmatici di lipoproteine HDL. Alterazioni dell'ApoA1, fattore indispensabile per il funzionamento dell'enzima LCAT, determinano un aumento del colesterolo libero sia a livello dei tessuti che nel plasma. Gli individui in cui questo è assente presentano malattia coronarica dopo i 40 anni, inoltre possono presentare opacità corneali e xantomati.
- **Malattia di Tangier:** rara malattia autosomica codominante, in cui la mutazione genetica riguarda il gene che codifica per ABCA 1, un trasportatore che media l'uscita dalla cellula di colesterolo non esterificato e di fosfolipidi alle lipoproteine con ApoA1, e coinvolto nella stabilizzazione e maturazione delle particelle di HDL neoformate. Gli individui affetti hanno bassi livelli di HDL (< 5 mg/dl) e di ApoA1 in quanto le lipoproteine in assenza del trasportatore hanno vita breve venendo velocemente rimosse dal circolo. Caratteristica della malattia è l'accumulo di colesterolo a livello delle cellule del sistema reticolo-endoteliale che determina splenomegalia, tonsille ipertrofiche giallo grigiastre, ed anche neuropatia periferica intermittente. Gli individui in eterozigosi presentano, oltre a ridotti livelli di HDL, parzialmente compensati da livelli parallelamente di LDL, rischio cardiovascolare moderatamente aumentato.
- **Deficit di LCAT:** malattia rara causata da mutazioni a carico della LCAT, lecitina colesterolo acil transferasi. La LCAT è un enzima di sintesi epatica che si trova nel plasma associata alle lipoproteine e la cui attività è quella di esterificare il colesterolo necessaria; interagisce con il cofattore ApoA1 necessario alla formazione e maturazione della HDL. Il deficit può essere completo o parziale, entrambe le forme sono caratterizzate da deposito di colesterolo nella cornea, livelli di HDL molto bassi (< 10 mg/dl) ed ipertrigliceridemia di grado variabile ma non sembrano gravate da un aumentato rischio di malattia aterosclerotica precoce. Anemia emolitica ed insufficienza renale progressiva nella forma completa.
- **Deficit di CEPT:** malattia causata da mutazioni del gene che codifica per la proteina trasportatrice degli esteri del colesterolo (CEPT) che media il trasferimento degli esteri del colesterolo dalle lipoproteine HDL verso le altre lipoproteine che contengono apoB scambiandoli con trigliceridi. In conseguenza della mutazione vi sono elevati livelli di HDL ricche in colesterolo, che negli individui in omozigosi, soprattutto giapponesi, raggiungono > 150 mg/dl.

- **Ipoalfalipoproteinemia primitiva:** è una malattia familiare a trasmissione autosomica dominante ed eziologia ignota che è più comunemente associata a bassi livelli di HDL, per effetto di un accelerato catabolismo delle HDL e delle sue apolipoproteine. I livelli di colesterolo e trigliceridi risultano invece nella norma. Sembra che i gruppi familiari di individui affetti presentino aumentata incidenza di patologia cardiovascolare.

Tabella 3. Classificazione genotipica delle principali dislipidemie primitive e correlazione fenotipica (modificata da Harrison, Principi di Med Interna XVI Ed. 2005).

DISLIPIDEMIA PRIMITIVA	INCIDENZA	LIPOPROTEINE		AUMENTO LIPIDI PLASMATICI	SEGNI CLINICI
		ELEVATE	FENOTIPO		
IPERCOLESTERLEMIE					
Ipercolesterolemia familiare monogenica (FH)	Omozigote 1/1 milione	LDL	IIa	Colesterolo	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare
	Eterozigote: 1/500				
Ipercolesterolemia poligenica	Frequente > 1/500	LDL	IIa	Colesterolo	Aterosclerosi precoce
Difetto familiare di ApoB-100	Omozigote: < 1/1 milione	LDL	IIa	Colesterolo	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare
	Eterozigote: 1/1.000				
Ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH)	Omozigote 1/1 milione (sardegna 1/50.000)	LDL	IIa	Colesterolo (sopr. in omozigosi)	Xantomi tendinei, malattia cardiovascolare
	Eterozigote: 1/5.000				
IPERTRIGLICERIDEMIE					
Ipertrigliceridemia familiare	1/500	VLDL chilomicroni	IV o V	Trigliceridi	Xantomi eruttivi, pancreatine, rischio cardiovascolare moderatamente aumentato
Deficit di LPL	1/1.000.000	Chilomicroni	I o V	Trigliceridi	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatite
Deficit di ApoCII	< 1/1.000.000	Chilomicroni	I o V	Trigliceridi	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatite
FORME MISTE					
Iperlipemia familiare combinata (FCHL)	1/200	LDL VLDL	IIa, IIb, IV	Colesterolo, trigliceridi	Aterosclerosi precoce
Disbetalipoproteinemia familiare	1/10.000	Chilomicroni IDL (residui VLDL)	III	Trigliceridi, colesterolo	Xantomi palmari e tubereroettivi, malattia cardiovascolare e m. vascolare periferica

(modificata da Harrison, Principi di Med Interna XVI Ed. 2005).

FORME SECONDARIE [TABELLA 4]

Alterazioni dei livelli plasmatici di lipoproteine si riscontrano spesso come conseguenza di altre patologie o condizioni (obesità, diabete, ipotiroidismo, malattie renali ed epatiche, alcolismo, uso di farmaci diuretici, beta-bloccanti, estrogeni). È molto importante considerare ed escludere queste condizioni secondarie prima di iniziare una terapia ipolipemizzante.

- **Diabete mellito:** le alterazioni dei lipidi plasmatici che comunemente si osservano nei pazienti affetti da diabete tipo II sono principalmente: ipertrigliceridemia; riduzione del colesterolo HDL e aumento delle LDL aterogene (piccole e dense) con livelli di colesterolo normali o poco aumentati.

Queste alterazioni sono dovute agli aumentati livelli di insulina anche in presenza di buon controllo glicemico. La condizione di insulino-resistenza che si determina nel diabete è responsabile di: riduzione dell'attività della LPL; riduzione del catabolismo di VLDL e chilomicroni; aumento della lipolisi da parte del tessuto adiposo con aumentato afflusso di FFA verso il fegato; aumento della liposintesi epatica e della produzione di VLDL ricche in trigliceridi che permangono a lungo in circolo venendo catabolizzate più lentamente per la ridotta attività della LPL.

Questo spiega perché nei pazienti diabetici è comune il riscontro di ipertrigliceridemia a digiuno e postprandiale, associata a diminuzione delle HDL e all'aumento di LDL piccole e dense. Delle volte in alcuni pazienti si riscontrano alterazioni meno comuni, quali una ipertrigliceridemia estremamente elevata e presenza di livelli aumentati di LDL, che potrebbero suggerire una sottostante anomalia lipoproteica oppure un'evoluzione sfavorevole verso un quadro di nefropatia diabetica.

- **Ipotiroidismo:** la dislipidemia dell'ipotiroidismo è caratterizzata da un aumento delle LDL, per effetto di un diminuito catabolismo causato dalla ridotta funzione del recettore epatico delle LDL il cui ligando è l'ApoB-100. Questo si traduce in un aumento dei livelli di LDL colesterolo; in alcuni pazienti si può riscontrare anche un aumento delle IDL con aumento dei trigliceridi plasmatici. Questa situazione comporta aumento del rischio di aterogenesi anche se in genere questa alterazione risponde bene alla terapia sostitutiva con ormoni tiroidei.
- **Malattie renali:** nella sindrome nefrosica si riscontra in genere una dislipidemia combinata ma è possibile anche ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia isolata. Queste alterazioni sono dovute ad aumentata sintesi epatica e ridotto catabolismo di VLDL, e conseguentemente aumentata produzione di LDL e regrediscono in seguito alla correzione dei fattori sottostanti. Una terapia farmacologica ipolipemizzante si rende invece necessaria nei pazienti con sindrome nefrosica cronica.
Nell'insufficienza renale cronica è possibile il riscontro di ipertrigliceridemia moderata, causata da una ridotta attività della LPL e ridotta *clearance* delle VLDL che si accumulano in circolo insieme alle loro particelle residue. L'iperlipidemia nei pazienti uremici costituisce un fattore di aumentato rischio cardiovascolare e pertanto va trattata farmacologicamente.
- **Etanolo:** l'assunzione regolare di etanolo può avere effetti variabili sui lipidi plasmatici. L'effetto più comune determinato dall'assunzione di eccessive quantità di alcol è l'aumento dei trigliceridi plasmatici. L'alcol inibisce l'ossidazione dei grassi e attraverso i trigliceridi che derivano dal metabolismo dell'etanolo in eccesso provoca una aumentata produzione epatica di VLDL. Le alterazioni lipoproteiche sembrano inoltre dovute a diminuita attività della LPL e allo scarso smaltimento recettoriale delle lipoproteine. È possibile osservare in alcuni pazienti fasi di imponente alterazione della lipemia con transizione verso il fenotipo V che indicherebbe la presenza di anomalie subcliniche
- **Malattie epatiche:** diverse alterazioni dei livelli di lipidi nel sangue e di lipoproteine si osservano in corso di malattie epatiche essendo il fegato un sito molto importante per la sintesi e il catabolismo di lipidi e lipoproteine. L'epatite da farmaci, infezioni, alcol possono causare moderata ipertrigliceridemia e aumento della sintesi di VLDL. Nelle epatopatie con progressiva insufficienza epatica si osserva riduzione del colesterolo e dei trigliceridi, espressione della diminuita capacità di sintesi del fegato. La colestasi si associa ad ipercolesterolemia di grado elevato causata dal blocco della via di escrezione del colesterolo che in tal modo viene riversato nel plasma associato ad una particella lamellare chiamata Lp(x).
- **Gammopatie monoclonali (linfomi, mielosi):** si associano in genere a ipertrigliceridemia, soprattutto in corso di mieloma. Il difetto del catabolismo delle LDL è causato dalla formazione di un legame tra la lipoproteina e l'immunoglobulina monoclonale che impedisce il riconoscimento della LDL da parte del recettore.
 - ✓ **Farmaci:** diversi farmaci possono determinare alterazioni del metabolismo lipidico soprattutto in pazienti che presentano anomalie costituzionali latenti. Le alterazioni sono in genere modeste ma in casi isolati possono avere maggiore rilevanza.
 - ✓ **Estrogeni:** gli estrogeni anticoncezionali possono provocare ipertrigliceridemia. Gli estrogeni possono indurre ipertrigliceridemia con aumento di HDL colesterolo, attraverso un aumento della sintesi di VLDL e di HDL, mentre i progestinici causano una diminuzione delle HDL. Questo tipo di alterazione è piuttosto caratteristica e attenzione va posta per non far precipitare una anomalia preesistente nel monito-

raggio dell'assetto lipidico prima di iniziare una terapia estrogenica.

- ✓ **Diuretici:** in particolare i tiazidici provocano un aumento dei trigliceridi, che può associarsi ad aumento delle LDL. L'alterazione è prodotta dal meccanismo stesso del farmaco che inibendo la fosfodiesterasi provoca un aumento della concentrazione di AMP ciclico con esaltazione della lipolisi nel tessuto adiposo periferico ed incremento dell'afflusso di acidi grassi al fegato, substrato per la sintesi di trigliceridi.
- ✓ **Betabloccanti:** determinano una ampia variabilità di effetti a seconda del tipo di farmaco, del dosaggio, della durata della terapia e di altre condizioni che influiscono sul metabolismo lipidico. È possibile riscontrare un aumento delle VLDL, diminuzione delle HDL e occasionalmente aumento di trigliceridi a livelli patologici.
- ✓ **Glucorticoidi:** l'eccesso di glucorticoidi sia esogeno che endogeno (s. Cushing) è associato ad un aumento della sintesi di VLDL e ad ipertrigliceridemia. Possibile anche il riscontro di LDL aumentato.

Tabella 4. Alcune cause di iperlipemie secondarie più comuni e aspetto fenotipico.

CAUSE	LIVELLI AUMENTATI		FENOTIPO	MECCANISMO
	LIPIDI	LIPOPROTEINE		
Diabete mellito	Trigliceridi (basso HDL)	VLDL (CM)	IV, V, IIb	Diminuzione attività della LPL. Aumento della sintesi epatica di lipidi e sovrapproduzione di VLDL, aumento della lipolisi periferica
Ipotiroidismo	Colesterolo (trigliceridi)	LDL, IDL	IIa, IIb	Diminuito catabolismo delle LDL che migliora con terapia ormonale sostitutiva
Alcool	Trigliceridi	VLDL (CM)	IV, V	Diminuzione della clearance di lipidi alimentari, aumento della produzione delle VLDL dovuto alla diminuita ossidazione degli acidi grassi e forse all'induzione di enzimi microsomiali
Insufficienza renale cronica	Trigliceridi	VLDL (LDL)	I	Diminuzione attività della lipasi lipoproteica e del catabolismo di VLDL che si accumulano in circolo
S. Nefrosica	Colesterolo e trigliceridi	LDL, VLDL	IIb, IIa	Iperproduzione di VLDL, forse collegata alla mancanza di siti leganti degli acidi grassi dell'albumina
Gammopatie monoclonali, linfomi, inibitori delle proteasi (AIDS)	Trigliceridi	IDL (LDL)	IV	Ridotta clearance delle lipoproteine contenenti complessi immuni
Farmaci: diuretici tiazidici, beta-bloccanti, ciclosporina	Colesterolo e trigliceridi	VLDL (LDL) c/s basso HDL	IIb, IV	Vari meccanismi ed effetti variabili secondo il farmaco, la dose, la durata del trattamento
Farmaci: estrogeni e progestinici, glucocorticoidi, androgeni	Trigliceridi	VLDL	IV	Gli estrogeni provocano aumento dei trigliceridi e del C- HDL

CLASSIFICAZIONE DELLE DISLIPIDEMIE SECONDO IL NCEP-ATPIII

Il *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)* nella revisione del 2001 e poi del 2004 fornisce e pubblica linee guida aggiornate sulla classificazione e il trattamento delle dislipidemie. Fra i fattori di rischio cardiovascolare le dislipidemie costituiscono uno dei più importanti fattori modificabili. In particolare le linee guida del NCEP sin dalla loro prima edizione del 1988 (ATPI) identificano alti livelli di colesterolo LDL come importante fattore di rischio e principale target terapeutico, definendo livelli di LDL al quale iniziare dieta e terapia farmacologica (Talbert, Am J Manag Care 2002). Si comprende quindi, ed è enfatizzato dalle linee guida dell'ATPIII, l'importanza dell'identificazione dei pazienti a rischio, in particolare i pazienti affetti da sindrome metabolica, candidati ad un trattamento ipolipemizzante più aggressivo che ha come obiettivo la riduzione dei livelli di LDL, e che prevede in prima battuta modifiche dello stile di vita, e se non fosse sufficiente, l'instaurarsi di una adeguata terapia farmacologica.

La classificazione secondo l'ATPIII [TABELLA 5] distingue fra livelli di: colesterolo totale, HDL colesterolo, LDL colesterolo e trigliceridi e di essi stabilisce valori ottimali e cut-off che si associano a diversi livelli di rischio.

Tabella 5. Classificazione del colesterolo LDL, colesterolo totale, HDL e trigliceridi secondo l'ATPIII revisione 2001 (modificata da NECP, JAMA 2001).

COLESTEROLO LDL (mg/dl)		COL TOTALE (mg/dl)		COL HDL (mg/dl)		TRIGLICERIDI (mg/dl)	
< 100*	Ottimale*	< 200	Desiderabile	< 40	Basso	< 150	Normali
100 - 129	Pressoché ottimale	200 - 239	Borderline - alto	≥ 60	Alto	150 - 199	Borderline - alto
130 - 159	Borderline - alto	≥ 240	Elevato			200 - 499	Elevati
160 - 189	Elevato					≥ 500	Molto elevati
≥ 190	Molto Elevato						

*In base a questa classificazione delle lipidemie, l'ATPIII 2001 indica il valore ottimale di LDL come < 100 mg/dl, ma nell'aggiornamento del 2004 viene proposto di ridurre ulteriormente tale valore, indicando per i pazienti ad alto rischio LDL < 70 mg/dl.

• Colesterolo HDL

Il cut-off per il colesterolo HDL è posto > 40 mg/dl (> 50 mg/dl nella donna); tale limite si pone anche come obiettivo terapeutico. Bassi livelli di HDL (< 40 mg/dl) infatti vengono riconosciuti come fattore di rischio cardiovascolare indipendente, nonché come uno dei componenti della sindrome metabolica. Al contrario, livelli di colesterolo HDL alti (> 60 mg/dl) sono riconosciuti come fattore protettivo. Per i pazienti con basso HDL l'ATPIII non stabilisce un obiettivo specifico di trattamento, ma raccomanda di porre attenzione ancora maggiore nel raggiungere il target LDL indicato per il livello di rischio, che costituisce il primo obiettivo terapeutico. Per i pazienti che presentano i criteri per diagnosi di sindrome metabolica viene raccomandato inoltre, parallelamente, calo ponderale e attività fisica.

• Colesterolo LDL, Rischio Cardiovascolare

Secondo la classificazione dell'ATPIII livelli di colesterolo LDL ottimali sono < 100 mg/dl (LDL < 70 mg/dl nell'aggiornamento del 2004). Il target terapeutico viene stabilito in base ad una stratificazione del rischio cardiovascolare. Il calcolo del rischio cardiovascolare globale nell'ATPIII si basa sulle carte del rischio di Framingham (*Framingham Point Scale*). Il rischio cardiovascolare a 10 anni viene calcolato sommando il punteggio che deriva dai seguenti fattori di rischio:

- ✓ età: ≥ 45 aa per l'uomo e ≥ 55 aa per la donna;
- ✓ pressione sistolica ≥ 140/90 mmHg o terapia antipertensiva;
- ✓ basso HDL (< 40 mg/dl);
- ✓ livelli elevati di colesterolo LDL e totale;
- ✓ fumo di sigaretta;
- ✓ anamnesi familiare positiva per eventi precoci (nei familiari di 1° grado di età < 55 aa per l'uomo e nei familiari di 1° grado di età < 65 aa per la donna).

Vengono considerate inoltre, ascrivendole alla categoria di rischio più elevate, le seguenti condizioni:

- ✓ pazienti con evidenza di patologia cardiovascolare (CHD): pregresso infarto del miocardio, angina instabile, angina stabile, pazienti sottoposti a bypass, angioplastica o con evidenza clinica di ischemia miocardica;
- ✓ rischio cardiovascolare equivalente (assimilabile ai pazienti con patologia cardiovascolare riconosciuta). Questa categoria comprende soggetti diabetici, con arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, pregresso ictus ischemico e TIA.

• Colesterolo LDL e target per il trattamento

Considerando i fattori di rischio secondo Framingham, presenza di CHD e rischio cardiovascolare equivalente, l'ATPIII individua 4 diverse categorie e per ognuna di esse i livelli di colesterolo LDL desiderabili, i cut-off per iniziare il trattamento e quale trattamento: vengono indicati in TABELLA 6 i livelli per i quali si rende necessario un intervento sullo stile di vita e l'inizio di una terapia farmacologica.

Le modifiche dello stile di vita prevedono riduzione dei grassi saturi al di sotto del 7% delle calorie totali, acidi poliinsaturi non superiori al 20% e monoinsaturi non superiori al 10% dell'introito calorico totale, con calorie derivanti dai lipidi totali non superiori al 25%-30%, energia derivante da carboidrati compresa fra 55-60%, riduzione dell'apporto di acidi grassi trans al minimo; proteine pari al 15% delle calorie totali; apporto di fibra compreso fra 20-30 g/die, colesterolo assunto con la dieta < 200 mg/die. Calo ponderale e attività fisica vengono indicati inoltre per i pazienti che presentano i criteri diagnostici per sindrome metabolica, caratterizzata da ≥ 3 fra i seguenti: obesità viscerale (circ vita > 102 cm per l'uomo, > 88 cm per la donna), trigliceridemia ≥ 150 mg/dl, PA ≥ 130/85 mmHg e alterata tolleranza glucidica (glicemia 110-125 mg/dl).

Per quanto riguarda l'approccio farmacologico fra i diversi farmaci ipolipemizzanti a disposizione, è corretto iniziare la terapia con una statina, massima efficacia e tollerabilità, ed eventualmente se non si raggiunge il target terapeutico aumentare il dosaggio o utilizzare in politerapia con altro farmaco come resine sequestranti. Il trattamento dovrebbe essere di intensità tale da determinare riduzione dei livelli di LDL del 30-40%

Tabella 6. Target terapeutici di LDL, e livelli sopra i quali iniziare un approccio basato sulle modifiche dello stile di vita e considerare l'inizio di una terapia farmacologica.

Categoria di rischio	Goal LDL (mg/dl)	Livello di LDL (mg/dl) al quale considerare:	
		modifiche stile di vita	terapia farmacologica
ALTO RISCHIO: CHD o equivalenti di rischio (o rischio a 10 anni > 20%) [#] per RISCHIO MOLTO ALTO*	< 100 mg/dl (opzionale: 70 mg/dl)*	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
RISCHIO MODERATO-ALTO: 2 o + fattori di rischio (rischio a 10 anni fra 10%-20%) [§]	< 130 mg/dl (opzionale: 100 mg/dl)*	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
RISCHIO MODERATO: 2 o + fattori di rischio (rischio a 10 anni < 10%) ^{§§}	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
BASSO RISCHIO: 0 o 1 fattore di rischio [§]	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl

(modificata da Grundy et al, Circulation 2004)

ALTO RISCHIO: comprende pazienti con più fattori di rischio tali da configurare un rischio > 20%; questa categoria include pazienti con patologia cardiovascolare nota (infarto miocardico, angina instabile, angina stabile, sottoposti a bypass, angioplastica o con evidenza clinica di ischemia miocardica) e rischio cardiovascolare equivalente assimilabile ai pazienti con patologia cardiovascolare riconosciuta (comprende soggetti diabetici, con arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, pregresso ictus ischemico e TIA). Questa categoria di pazienti è candidata ad un trattamento ipolipemizzante più aggressivo.

* Per i pazienti considerati a RISCHIO MOLTO ELEVATO l'ATPIII nell'aggiornamento del 2004 raccomanda di abbassare ulteriormente il target terapeutico a LDL < 70 mg/dl, e ugualmente propone di abbassare il target per i pazienti a RISCHIO MODERATO ALTO a < 100 mg/dl.

§ RISCHIO MODERATO-ALTO: 2 o + fattori di rischio fra quelli sopracitati, con rischio a 10 anni fra 10-20% secondo le carte del rischio di Framingham.

§§ RISCHIO MODERATO: 2 o + fattori di rischio fra quelli sopracitati, con rischio a 10 anni < 10% secondo le carte del rischio di Framingham.

§ RISCHIO BASSO: coloro che presentano 0 o 1 solo fattore di rischio hanno un rischio cardiovascolare globale a 10 anni < 10%.

• Colesterolo HDL

Il cut-off per il colesterolo HDL è posto > 40 mg/dl (> 50 mg/dl nella donna); tale limite si pone anche come obiettivo terapeutico. Bassi livelli di HDL (< 40 mg/dl) infatti vengono riconosciuti come fattore di rischio cardiovascolare indipendente, nonché come uno dei componenti della sindrome metabolica. Al contrario, livelli di colesterolo HDL alti (> 60 mg/dl) sono riconosciuti come fattore protettivo. Per i pazienti con basso HDL l'ATPIII non stabilisce un obiettivo specifico di trattamento, ma raccomanda di porre attenzione ancora maggiore nel raggiungere il target LDL indicato per il livello di rischio, che costituisce il primo obiettivo terapeutico. Per i pazienti che presentano i criteri per diagnosi di sindrome metabolica viene raccomandato inoltre, parallelamente, calo ponderale e attività fisica.

• Trigliceridi

Il livello desiderabile di trigliceridi è < 150 mg/dl. L'ipertrigliceridemia è ormai riconosciuto anch'esso come fattore di rischio indipendente. Nei pazienti che presentano trigliceridi ≥ 200 mg/dl, l'ATPIII definisce come secondo target terapeutico il non-HDL colesterolo, costituito dalla somma del colesterolo LDL + VLDL può essere calcolato il colesterolo HDL dal colesterolo totale. Poiché normalmente il contributo in colesterolo delle VLDL dovrebbe essere ≤ 30 mg/dl il target per il colesterolo non-HDL è uguale all'obiettivo LDL + 30 mg/dl per ciascun livello target di colesterolo LDL. Questo significa che gli obiettivi per colesterolo non-HDL vengono così stabiliti: per la categoria ad ALTO RISCHIO: non-HDL < 130 mg/dl; categoria RISCHIO MODERATO: non-HDL < 160 mg/dl; categoria a BASSO RISCHIO: non-HDL < 190 mg/dl (NECP ATPIII Report; 2001).

Per quanto riguarda il trattamento della ipertrigliceridemia, esso dipende dalla causa e dalla severità:

- pazienti con livelli di trigliceridi borderline-elevati (150-199 mg/dl) richiedono un trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita (riduzione del peso, dieta, aumento dell'attività fisica);
- pazienti con livelli elevati (200-499 mg/dl) possono, oltre alle modifiche dello stile di vita, richiedere un trattamento farmacologico. Il target di non-HDL colesterolo può essere raggiunto intensificando la terapia per ridurre l'LDL e associandola ad esempio a fibrati;
- pazienti con trigliceridi molto elevati (≥ 500 mg/dl) devono essere trattati tempestivamente per il rischio di pancreatite. Anche in questi pazienti, oltre alla terapia farmacologica, va sottolineata l'importanza della dieta ipolipidica, della riduzione dell'introito calorico e dell'attività fisica.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Arienti G. Le lipoproteine. In: *le Basi Molecolari della Nutrizione*. Ed Piccin pp 279-284, 2003.
- Busni D, Petrelli M. Classificazione delle dislipidemie. In: *Un viaggio nel colesterolo*. Nicolai A. Ancona, Errebi Grafiche Ripesi: pp 32-40, 2007.
- Clearfield MB. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *JAOA*: 103 (1 Suppl. 1): S1-S5, 2003.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III) *Jama* 285: 2486, 2001.
- Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III Report; Bethesda MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; P01-3095, 2001.
- Fredrickson DS. A physician's guide to hyperlipidemia. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 41: 31-36, 1972.
- Goldstein J, Hobbs H. Familial Hypercholesterolemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Ed. Scriver CR. NewYork, Mc Graw-Hill: pp 1981-2030, 2001.
- Grundy SM, Cleeman SM et al. Implication of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*: 110: 227-239, 2004.
- Marks D, Thorogood M et al. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 168: 1-14, 2003.
- Pazzucconi F. Dislipidemie. In: *Aterosclerosi*. Agrati AA. Ed. Selecta Medica: pp 29-51, 2005
- Goldstein J, Hobbs H. Familial Hypercholesterolemia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Ed. Scriver CR. NewYork, Mc Graw-Hill: pp 1981-2030, 2001.
- Perani G. I disordini del metabolismo delle lipoproteine. In: *Diagnosi e terapia delle Dislipoproteinemie*. Ed. Il pensiero scientifico: pp 29-59, 1992.
- Rader DJ, Hobbs H. Alterazioni del metabolismo delle lipoproteine. In: *Harrison Principi di Medicina Interna*. Mc Graw-Hill: pp 2581-2595, 2006.
- Saeely CH. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 Criteria of the Metabolic Syndrome predict Clinical Cardiovascular Events in Subjects Who Underwent Coronary Angiography. *Diabetes Care*; 29 (4): 901-907, 2006
- Skilton MR, Moulin P. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* 190: 416-422, 2007.
- Talbert RT. New Therapeutic Options in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *The American Journal of Managed Care* 8: S301-S307, 2002.

Lipidi, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare

Giuseppe Fatati, Eva Mirri, Stefano Coaccioli*, Adolfo Puxeddu*

Unità di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica

Istituto di Clinica Medica, Università degli Studi di Perugia* Az Osp S. Maria, Terni

INTRODUZIONE

Alla fine del 2001, nell'introdurre la Banting Lecture dedicata proprio all'eziologia del diabete tipo 2, Denis McGarry^(1,2) affermò: si dice nei circoli letterari che l'Ulisse di James Joyce sia il libro più frequentemente aperto e meno letto che sia mai stato pubblicato. Analogamente... cosa causi il diabete tipo 2 è una delle domande più frequentemente poste e con la risposta meno soddisfacente nella storia della ricerca diabetologica... siamo ancora alle prese con l'enorme complessità di un processo patologico in cui quasi ogni aspetto del metabolismo dell'organismo va nel verso sbagliato. *Molta confusione ed approssimazione è legata ad alcuni dati di fatto reali e al dibattito scientifico intorno alla sindrome metabolica (SM) che ancora non può dirsi concluso. Le alterazioni metaboliche conseguenti all'obesità viscerale non sono da tutti riconosciute come una entità clinica indipendente e il mondo scientifico ancora sembra diviso sul ruolo da assegnare all'ipotesi lipocentrica come spiegazione eziopatogenetica.*

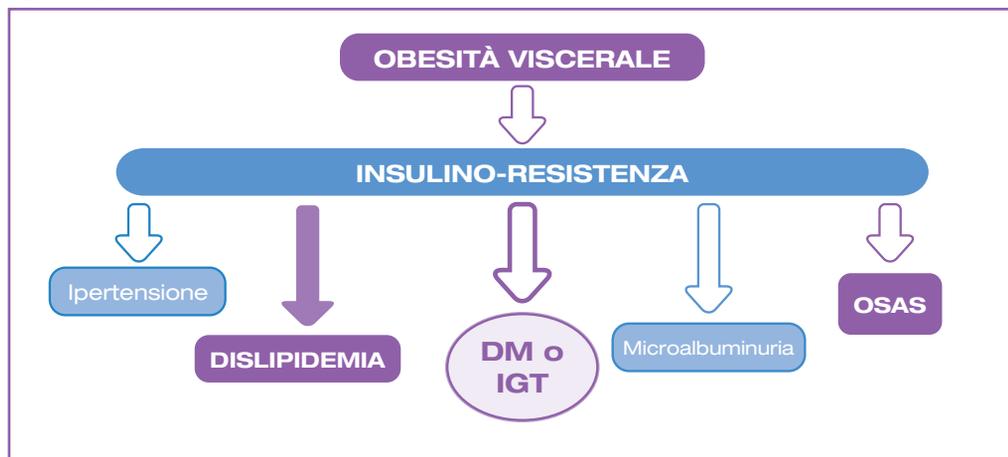
DATI CERTI

Di seguito vengono riportate alcune osservazioni ed informazioni non confutabili in relazione alle evidenze scientifiche: ⁽³⁻⁵⁾

- l'adiposità viscerale è correlata con l'insulino-resistenza e la circonferenza vita è il miglior predittore di SM; ⁽⁶⁾
- un'ampia percentuale di bambini e adolescenti con sindrome metabolica ha concentrazioni elevate di CRP; ⁽⁷⁾
- concentrazioni elevate di CRP possono essere considerate predittore significativo di diabete; ⁽⁸⁾
- il profilo aterogenico lipoproteico associato all'obesità ed all'insulino-resistenza è largamente attribuibile al grasso viscerale; ⁽⁹⁾
- anche nelle donne l'obesità e la sedentarietà indipendentemente contribuiscono allo sviluppo del DM2 ma il rischio legato all'obesità è ben più grande di quello legato alla sedentarietà; ⁽¹⁰⁾
- negli adolescenti a parità di indice di massa corporea (BMI) le alterazioni metaboliche correlate all'obesità sono in relazione al grado di insulino-resistenza; ⁽¹¹⁾
- in una fase iniziale, che potremmo definire pre-diabetica ed in cui è già presente insulino-resistenza, la cellula beta ipersecerne insulina nonostante livelli glicemici normali.

Cercheremo di riportare, e per quanto possibile analizzare, le prove a favore di una ipotesi lipocentrica del problema che considera l'obesità viscerale e gli acidi grassi liberi (FFA) in grado di svolgere un ruolo eziopatogenetico dominante [FIGURA 1].

Figura 1. Ipotesi lipocentrica.



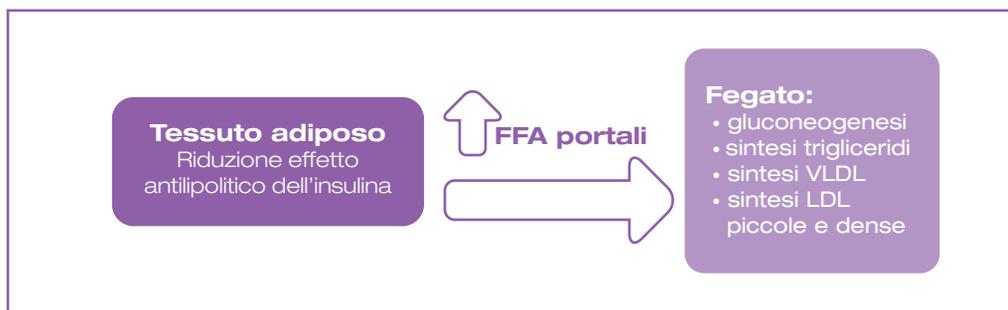
INSULINO-RESISTENZA: TESSUTO ADIPOSO, FEGATO, MUSCOLI

L'insulina svolge un ruolo importante nel regolare il rilascio degli acidi grassi liberi e la ridotta sensibilità alla sua azione può essere rinvenuta a livello del tessuto adiposo, epatico o muscolare. La prima domanda che ci dobbiamo porre è in quale sede si innesca il meccanismo che poi, a cascata, coinvolge tutti i siti principali dell'azione insulinica. Verosimilmente, proprio a livello del tessuto adiposo addominale, dove il fenomeno è particolarmente accentuato, l'insulino-resistenza si traduce in una riduzione dell'effetto antilipolitico dell'insulina che comporta una conseguente riduzione dell'uptake di glucosio ed un aumentato rilascio di acidi grassi (FFA) e glicerolo. ⁽¹²⁾ Gli acidi grassi liberi, presenti in eccesso, sono drenati dalla vena porta al fegato, che risulta inondato da FFA e che risponde mettendo in moto una serie di processi metabolici tipici dell'insulino-resistenza epatica. In pratica, l'adipocita del soggetto con IR utilizza in maniera minore FFA e ne rilascia in eccesso; il fegato risponde all'iperafflusso di FFA con:

- aumento della neoglucogenesi,
- aumentata produzione di trigliceridi, apolipoproteina B e lipoproteine a densità molto bassa (VLDL).

L'eccessiva produzione epatica di VLDL e trigliceridi comporta una conseguente aumento di produzione di LDL piccole e dense ed una riduzione delle particelle HDL. Proprio l'aumento di trigliceridi VLDL, la riduzione del colesterolo-HDL e l'aumento delle particelle LDL piccole e dense [FIGURA 2] costituiscono il profilo dislipidemico della sindrome metabolica. ⁽¹³⁾

Figura 2. L'insulinoresistenza nel tessuto adiposo e nel fegato.



La seconda domanda a cui cercheremo di dare una risposta è: come influenzano gli FFA l'insulino-resistenza muscolare? Un dato certo è che i lipidi intramiocellulari (IMCL) sono correlati all'IR più strettamente del BMI, del rapporto vita fianchi o del grasso corporeo totale. I livelli di FFA e VLDL sono una delle principali cause di accumulo di grasso nelle cellule muscolari e nei soggetti con IR vi è un marcato aumento dell'IMCL. ⁽¹⁴⁾ In queste condizioni era stato ipotizzato che l'effetto negativo degli FFA incidesse nella fase di trasporto del glucosio e/o della fosforilazione più che attraverso il classico meccanismo di Rande ⁽¹⁵⁾ che descrive un aumento dei livelli di glucosio-6-fosfato secondario all'inibizione dell'ossidazione del piruvato. L'alterazione nel trasporto/fosforilazione del glucosio nel muscolo deve essere un evento precoce nell'eziologia del diabete di tipo 2 poiché è presente nei parenti di primo grado, normoglicemici ma che hanno alti livelli di IMCL. ^(2,16) La risposta al secondo quesito ne provoca direttamente un terzo: come gli elevati livelli di acil-CoA a catena lunga (LCACoA) influenzano l'insulino-resistenza post recettoriale? Normalmente il legame dell'insulina al suo recettore causa la fosforilazione della tiroxina del substrato 1 del recettore insulinico (IRS1) con conseguente attivazione della fosfatidilinositolo PI 3- chinasi che è un elemento chiave nella traslocazione dei trasportatori di glucosio (Glut 4) sulla membrana plasmatica. ⁽¹⁷⁾ Una elevata concentrazione di LCACoA nelle cellule muscolari genera un pool di diacilglicerolo che attiva la fosforilazione di IRS-1 su un residuo di serina in grado di interferire con la capacità di attivare la PI 3- chinasi. L'effetto immediato è la perdita dello stimolo alla traslocazione del Glut-4 sulla superficie cellulare e quindi la riduzione della captazione di glucosio insulino-mediata. La rimozione chirurgica di grasso viscerale influenza positivamente la sensibilità insulinica periferica ed epatica come i livelli di leptina e TNF alfa; ⁽¹⁸⁾ gli Autori dello studio concludono con questa affermazione: *this study documents a cause and effect relationship between visceral fat and major components of metabolic syndrome*. Nei pazienti sottoposti a diversione biliopancreatica, la perdita di peso porta ad una diminuzione dell'accumulo di lipidi intramiocellulari ed a normalizzazione dell'espressione dei GLUT 4 e della leptinemia. ^(19,20)

TESSUTO ADIPOSO, INSULINO-RESISTENZA, LEPTINA, RESISTINA, ADIPONECTINA

Fino ad alcuni anni fa il tessuto adiposo veniva descritto come un tessuto dove poteva essere immagazzinata una scorta energetica utile per i periodi di scarsa disponibilità alimentare. ⁽²¹⁾ La distinzione base tra adipociti bianchi e bruni ha fatto erroneamente pensare ad una barriera anatomica tra le regioni contenenti i due citotipi. È recente la definizione di un vero e proprio organo adiposo a depositi multipli che potrebbe essere manipolato anche farmacologicamente. Negli ultimi dieci anni la scoperta di un ormone definito leptina, proteina di 167 aminoacidi prodotta dagli adipociti bianchi, ha consentito di rivedere tale teoria e scrivere molto sull'argomento. Oggi sappiamo che la leptina viene sintetizzata e rilasciata dal tessuto adiposo nel torrente circolatorio e che è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, tramite un trasportatore specifico, per interagire con recettori situati sulle membrane delle cellule neuronali ipotalamiche a livello del nucleo arcuato. Questi neuroni neuropeptidergici controllano il bilancio energetico in parte stimolando l'assunzione di cibo ed in parte regolando la termogenesi. La leptina è in grado di inibire l'espressione dell'RNA messaggero del neuroptide Y (NPY) e sopprimere direttamente il rilascio di quest'ultimo con conseguente riduzione della sensazione di fame. Nei topi Ob/Ob non viene prodotta leptina e quindi vi è un cattivo funzionamento del sistema. Lo stesso meccanismo era stato proposto per gli obesi ma nessun lavoro è stato in grado di dimostrare mutazioni a carico del gene che codifica la leptina né a carico di quello che codifica i recettori. Negli obesi, in realtà, i livelli di leptina sono molto alti e fortemente correlati agli indici di adiposità: il tessuto adiposo funziona dunque in modo corretto e il difetto deve essere a livello dei recettori centrali. Il meccanismo è complesso e coinvolge fenomeni di resistenza leptinica. È evidente che l'organo adiposo regola attivamente il bilancio energetico attraverso un complesso network di segnali ormonali e neurali quali la leptina, il *tumor necrosis factor alfa*, l'angiotensina, l'adiponectina e infine la resistina. La resistina, al pari del TNF-alfa e dell'adiponectina, agisce sui tessuti periferici influenzando la sensibilità all'insulina e i processi coinvolti nel metabolismo di diversi substrati e potrebbe essere uno dei link principali tra obesità e diabete tipo 2 inibendo l'adipogenesi e elevando gli FFA circolanti. Le concentrazioni di adiponectina plasmatica sono inversamente proporzionali ai valori di trigliceridi e FFA e correlano positivamente con i valori di HDL. ⁽²²⁻²⁴⁾ Recentemente è stata sottolineata la associazione tra indicatori di flogosi e sindrome metabolica e nello studio IRAS è stata osservata una relazione diretta tra livelli di proteina C reattiva (PCR) ed il numero delle anomalie metaboliche. Bassi livelli di adiponectina sono associati con alti livelli di PCR ed è ipotizzabile che l'insulino-resistenza del soggetto obeso, almeno in parte, sia una malattia infiammatoria cronica che inizia proprio nel tessuto adiposo. Un problema di scottante attualità è capire se l'adiponectina può essere uno dei mediatori principali attraverso cui l'overnutrition causa l'insulino-resistenza e il DM2. Negli obesi che perdono peso dopo chirurgia bariatrica si ottiene il recupero dei normali valori e del ritmo dell'adiponectinemia. Tenendo presente questo dato e gli studi che dimostrano che l'adiponectina è, con azione autocrina, il regolatore principale delle adipocitochine si può riconoscere, senza dubbio, un ruolo chiave. ⁽²⁵⁻³⁰⁾

POSSIBILE CAUSA MOLECOLARE RESPONSABILE DELLA SINDROME METABOLICA

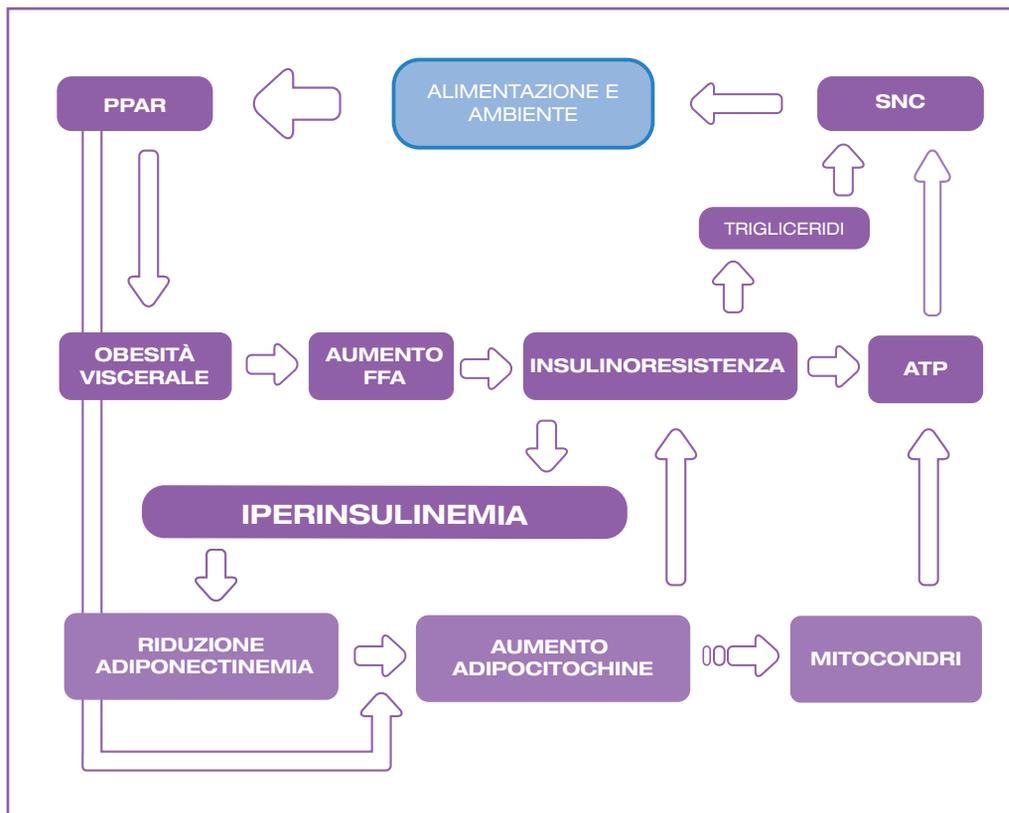
Il tessuto adiposo viscerale è dunque la sede dei meccanismi che danno inizio all'evento patologico. Le funzioni della cellula adiposa sono strettamente connesse con le attività di recettori nucleari definiti (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) PPAR alfa, beta, delta e gamma che fanno parte di un sottogruppo dei recettori ormonali nucleari. In particolare il PPAR-gamma 2 si ritrova prevalentemente nel tessuto adiposo dove svolge un ruolo chiave nell'adipogenesi e modula diversi geni per il deposito e l'utilizzazione di energia e la sensibilità insulinica. ⁽¹⁸⁾ Ai PPAR-gamma 2 che eterodimerizzano con il recettore retinoide X (RXR), sono inoltre state attribuite le seguenti attività:

- controllo dell'espressione di enzimi chiave del metabolismo lipidico (Lipoprotein lipasi, proteine veicolanti gli acidi grassi FABP, lipasi ormonosensibili);
- produzione di proteine dall'adipocita: leptina, TNF alfa;
- inibizione dell'espressione di IL6 e IL1 nei monociti;
- influenza sulla trascrizione del gene del C36, proteina che funziona come recettore ad alta affinità per le LDL-ossidate;
- legame con i glitazonici.

Le azioni ed interazioni fisiopatologiche di quanto sommariamente descritto suggeriscono per tali recettori nucleari un ruolo centrale di controllo dell'adipogenesi e fanno ipotizzare che le alterazioni geniche a loro carico possano

identificare quel *thrifty gene* di cui tanto si è discusso. (31,32) Rimane da chiarire come collegare le influenze ambientali, la disposizione viscerale del grasso, i PPARs, l'adiponectina, le adipocitochine e anche il ruolo del sistema endocannabinoide nella fisiologia dell'obesità e della sindrome metabolica. Una ipotesi semplificata che coinvolge tutti questi fattori è schematizzata nella FIGURA 3. Il fenomeno eziopatogenetico è molto più complesso ma questo schema ci può aiutare a delineare alcuni passaggi fondamentali. Gli endocannabinoidi possono essere inseriti a pieno titolo nel network neuroipotalamico che sovrintende al comportamento alimentare e non vanno dimenticati alcuni recenti lavori che dimostrano che esiste una downregulation tra citochine, in particolare TNF-alfa e biogenesi molecolare ovvero produzione di ATP, in animali obesi ipotizzando una interferenza del grasso viscerale tramite il TNF-alfa con la sensazione di fame ed anche con il grasso bruno. (33,34)

Figura 3. Ipotesi eziopatogenetica integrata.



TESSUTO ADIPOSO VISCERALE, INFIAMMAZIONE CRONICA, GENE RISPARMIATORE E ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPIDICO

Gli studi sul tessuto adiposo in genere e su quello viscerale in particolare (VAT), ci hanno consentite di apprezzare il rapporto inverso tra resistenza ed adiponectina e tra adiponectina ed indicatori di infiammazione cronica. Le concentrazioni plasmatiche di adiponectina sono basse nei soggetti con obesità e hanno un forte valore predittivo per l'iperglicemia ed il diabete. L'adiponectinemia è direttamente correlata con l'insulinosensibilità ed inversamente con la proteina C reattiva e l'Interleukina 6. Molti dati suggeriscono che l'insulinoresistenza sia un fenomeno infiammatorio cronico che potrebbe iniziare proprio nel tessuto adiposo e che vede come uno dei principali attori proprio l'attività infiammatoria macrofago-indotta. (35-38) Questa nuova prospettiva sembrerebbe complicare ancora di più una spiegazione eziopatogenetica già difficile. Mc Garry (2) sembra dare nuovo vigore alla teoria del gene risparmiatore (39-41) come fattore che potrebbe promuovere una deposizione di grasso extra durante i periodi di carestia e aver conferito un vantaggio evolutivo ai nostri antenati. Ipotizza anche che il difetto primario possa risiedere da qualche parte lungo la via del segnale leptinico e l'attivazione del sistema nervoso simpatico. L'accumulo contemporaneo di grasso viscerale e sottocutaneo potrebbe spiegare la associazione tra insulino resistenza ed elevati livelli di leptina plasmatici. (42) Le recenti acquisizioni sul ruolo che i recettori nucleari

PPAR-gamma hanno nel promuovere la differenziazione dei preadipociti in adipociti maturi con la capacità di immagazzinare trigliceridi e ridurre la deposizione ectopica del grasso fanno ipotizzare che proprio tali recettori siano espressione del gene risparmiatore. ^(43,44) L'importanza del grasso viscerale, il ruolo degli FFA ed i fenomeni che portano all'insulino-resistenza sono stati molto indagati ed ormai siamo vicini alla soluzione di questa parte del problema. Il grasso viscerale è caratterizzato da una attività lipolitica scarsamente inibita dall'insulina e condiziona una aumentata produzione di VLDL, una riduzione di HDL colesterolo e la produzione di LDL piccole e dense. ⁽⁴⁵⁾ L'assetto lipidico del paziente con sindrome metabolica (SM) viene anche definito profilo lipidico aterogeno e ha le sue componenti fondamentali in LDL più piccole, dense e aterogene della norma, bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati valori di trigliceridi. Tale assetto lipidico è la più comune dislipidemia riscontrata nei pazienti con sindrome coronarica acuta (57%) e caratterizza non solo il diabete mellito di tipo 2, ma è riscontrabile nella sindrome metabolica, nell'iperlipidemia combinata, nell'insufficienza renale e nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico. Sino a circa 15 anni orsono si riteneva che la maggior parte delle manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare derivasse dal progressivo aumento di volume della placca ateromasica che procurava un altrettanto progressivo restringimento del lume vasale con ipoafflusso di sangue a valle e conseguente sintomatologia ischemica. Tale placca era caratterizzata da un modesto core lipidico sovrastato da uno spesso cappuccio fibroso che poneva la placca al riparo da eventuali ulcerazioni/rotture: l'evento clinico era prevedibile e diagnosticabile con le procedure diagnostiche standard (ad es. coronarografia). Al contrario, più della metà degli eventi coronarici origina dalla rottura di placche instabili, caratterizzate da un cappuccio fibroso sottile, un ricco core lipidico e un abbondante infiltrato infiammatorio. Il lume arterioso spesso non è alterato dalla presenza di tali placche (solo in fase tardiva e non sempre vi è stenosi del lume) che quindi sfuggono sovente alle comuni indagini diagnostiche. Grazie alla loro dimensione ridotta, le LDL piccole attraversano più facilmente l'endotelio vasale raggiungendo in gran numero l'intima arteriosa. Per di più, il prolungato tempo di residenza in circolo, dovuto alla ridotta affinità per il recettore delle LDL, aumenta la possibilità per tali lipoproteine di infiltrare l'intima. Le LDL piccole hanno un'aumentata affinità per i proteoglicani dell'intima vasale ai quali si legano più avidamente riducendo quindi la possibilità di ricircolo nel torrente sanguigno. Inoltre, il legame indiretto di tali lipoproteine con molecole come la lipoprotein lipasi può ulteriormente aumentarne il tempo di ritenzione all'interno della parete arteriosa. Questo dato è molto rilevante in quanto le LDL piccole e dense, una volta "intrappolate" a livello intimale sono soggette a modificazioni enzimatiche in condizioni di stress ossidativo. Una delle ragioni dell'aumentata aterogenicità di tali lipoproteine risiede nell'elevata suscettibilità all'ossidazione verosimilmente legata alla composizione in acidi grassi. La presenza di LDL ossidate scatena una cascata di eventi che porta alla formazione di cellule schiumose e alla formazione ed evoluzione della placca ateromasica. In particolare le LDL ossidate stimolano la produzione, da parte dei macrofagi presenti a livello intimale, di citochine proinfiammatorie che aumentano la produzione da parte delle cellule endoteliali di molecole di adesione per i monociti circolanti (*cellular adhesion molecules* o CAM: VCAM, ICAM ed E-selectina): l'effetto finale è un aumento della migrazione dal lume vasale all'interno della parete arteriosa di monociti/macrofagi con un progressivo arricchimento di cellule infiammatorie della placca ateromasica. La ricchezza in cellule infiammatorie a scapito delle cellule muscolari lisce, provenienti dalla media arteriosa, è una caratteristica tipica della placca ateromasica instabile. Tanto più piccole e dense sono le LDL tanto più elevato il loro potere aterogeno, anche indipendentemente dai livelli plasmatici. Marker della presenza del profilo lipidico aterogeno sono ovviamente i bassi livelli di HDL-C (< 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna) e l'ipertrigliceridemia anche modesta (> 150 mg/dl). È cruciale tenere a mente che in presenza di questi due alterazioni lipidiche si è invariabilmente al cospetto anche della terza e cioè la presenza di LDL piccole, dense, facilmente ossidabili e altamente aterogene. Alla luce di tutto ciò appare chiaro come gli obiettivi terapeutici da perseguire al fine di ridurre il rischio cardiovascolare siano:

- riduzione del LDL-C se aumentato, riducendo in particolar modo la quota di LDL piccole e dense;
- riduzione dei trigliceridi plasmatici;
- aumento del HDL-C.

L'obiettivo di una tale correzione complessiva delle anomalie quantitative e qualitative lipidiche è quello di produrre una stabilizzazione della placca aterosclerotica.

CONCLUSIONI

L'evento cardiovascolare rappresenta lo stadio finale di un processo infiammatorio cronico della parete vascolare quale ormai si ritiene essere l'arteriosclerosi. Si sviluppa nel corso di anni e, inizialmente caratterizzato da un'alterata funzione endoteliale, progredisce poi con lo sviluppo della placca ateromasica. La placca aterosclerotica può svilupparsi lentamente sino a provocare una stenosi significativa del lume vasale e quindi il sintomo clinico. Può

tuttavia ulcerarsi, anche se di piccole dimensioni, e condurre ad un'occlusione acuta del lume vasale per apposizione trombotica, provocando un evento ischemico acuto quale può essere l'angina instabile o l'infarto del miocardio. La Sindrome Metabolica è associata con un significativo rischio cardiovascolare, particolarmente in uomini con età > 45 anni e donne con età > 55 anni ⁽⁴⁶⁾ e le interazioni, in precedenza descritte, con il sistema infiammatorio giustificano tale dato. Il rischio di mortalità, almeno nelle popolazioni Caucasiche, è accentuato dalla presenza di più di una condizione di SM, dal fumo e da alti valori di LDL. ⁽⁴⁷⁾ Dati analoghi sono stati, recentemente, riportati anche per popolazioni Asiatiche. ⁽⁴⁸⁾ Gli ormoni espressione di adiposità viscerale e i marker dell'infiammazione hanno un ruolo non ancora completamente definito nello spiegare l'associazione tra Sindrome Metabolica e mortalità per malattia cardiovascolare (CHD); punto focale potrebbe essere la disregolazione dell'effetto protettivo dell'adiponectina. Comunque i valori della interleuchina 6 predicono la mortalità della CHD indipendentemente dalla proteina C-reattiva ⁽⁴⁹⁾ e nei ragazzi alterazioni dello stress ossidativo e dei livelli di adipocitochine si accompagnano alle componenti della sindrome metabolica e a rischio futuro di malattia cardiovascolare. ⁽⁵⁰⁾ La presenza contemporanea di sindrome metabolica e insulino-resistenza identifica individui ad alto rischio. ⁽⁵¹⁾ È stata utilizzata l'analisi fattoriale confermativa per testare l'ipotesi che le diverse componenti della sindrome siano manifestazione di un unico fattore comune. I confronti fra i modelli a uno o a quattro fattori sono a favore della struttura del modello a un fattore singolo e supportano l'attuale definizione clinica e l'esistenza di un unico fattore che collega tutte le componenti alla base della sindrome. ⁽⁵²⁾ I PPARs hanno verosimilmente un ruolo importante nel bilancio metabolico ⁽⁵³⁾ e possono essere una componente essenziale per tracciare una ipotesi eziopatogenetica unitaria. Infine lo spessore del grasso mesenterico, un indice dell'adiposità viscerale, è un determinante indipendente della Sindrome Metabolica e identifica soggetti con ispessimento medio-intimale della carotide. ⁽⁵⁴⁾

BIBLIOGRAFIA

- 1) Tiengo A: La sindrome plurimetabolica. Mediserve Ed, Napoli 1998.
- 2) McGarry JD: Banting Lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 Diabete. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
- 3) Goldstein BJ: Insulin resistance: from benign to type 2 diabetes mellitus. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2003; 4 (Suppl 6): S3-S10.
- 4) Sinha R, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Rieger V, Taksali S, Barbeta G, Sherwin RS, Caprio S: Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-10.
- 5) Bhargava SK: Relation of serial changes in childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *N Engl J Med* 2004; 350: 865-76.
- 6) Palaniappan L, Camethon MR, Wang Y, Hanley A, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L: Predictors of the incident metabolic syndrome in adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 788-93.
- 7) Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH: The Metabolic Syndrome and concentration of C Reactive Protein among U.S. Youth. *Diabetes Care* 2005; 28: 878-81.
- 8) Doy J, Kiyohara Y, Kubci M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, Ivash M, Ida M: Elevated C-Reactive Protein is a predictor of development of diabetes in a general Japanese population: The Hysaiama Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2497-500.
- 9) Nieves DJ, Cnop M, retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE: The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003, 52: 172-9.
- 10) Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB: Adiposity Compared with physical inactivity and risk of type 2 Diabetes in women. *Diabetes Care* 2007; 30: 53-8.
- 11) Bacha F, Saad R, Gu8ngor N, Arsalanian SA: Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006; 29: 1599-604.
- 12) Turner NC, Clapham JC: Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin dependent diabetes, pathologic mechanism and treatment: current status and therapeutic possibility. *Drug Res* 1998; 51: 36-94.
- 13) Laasko M: Insulin resistance and cardiovascular disease. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2 (suppl 1): S 9-S11.
- 14) Stein DT, Szczepaniak L, Garg A, Malloy C, McGarry JD: Intramuscular lipid is increased in subjects with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 1): 242A.
- 15) Randle PI, Kerbey AL, Espinal J: Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab Res* 1988, 4: 623-8.
- 16) Jacob S, Machann J, Ren K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaer S, Schick F, Clausen C-D, Haring H-U: Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48: 1113-9.
- 17) Shulman GI: Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.
- 18) Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, Scherer P, Rossetti L, Barzilai N: Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging. *Diabetes* 2002, 51: 2951-8.
- 19) Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morrioni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Calastra S, Ferranini E: Insulin Resistance in Morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002; 51: 144-51.

- 20) Perriello G, del Prato S, Galluzzo A, Giaccari A, Leonetti F, Sinagra D: Ruolo della prima fase nella storia naturale del diabete mellito tipo 2. *Diabete* 2003; 15 (Suppl 2): S22-S28.
- 21) Cinti S: Aspetti morfofunzionali dell'organo adiposo: dal modello animale verso una terapia razionale dell'obesità. *GDM* 2003; 23: 77-84.
- 22) Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowless NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyco EJ, Retzlaff BM, Walden CE, Knopp RH, Kahn SE: The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. *Diabetes* 2002; 51: 1005-1015.
- 23) Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
- 24) Nogueiras R, Gualillo O, Caminos J, Casanueva FF, Dieguez C: Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone and nutritional status. *Obes Res* 2003; 11: 408-414.
- 25) Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkvand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Haring H, Stumvoll M: Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52: 239-43.
- 26) Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Chieh DY, Chou CJ, SoleJ, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 15: 1821-30.
- 27) Festa A, D'Agostino RB, Howard C, Mykkanen I, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin-resistance syndrome. The insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 201: 42-7.
- 28) Tataranni P, Ortega E: A burning question does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54: 917-27.
- 29) Calvani M, Scarfone A, Granato L, Mora EV, Nanni G, Castagneto M, Greco AV, Manco M, Mingrone G: Restoration of adiponectin pulsatility in severely obese subjects after weight loss. *Diabete* 2004; 53: 939-47.
- 30) Diете-Schroeder D, Sell H, Uhlig M, Koenen M, Eckel J: Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing. *diabetes* 2005; 54: 2003-11.
- 31) Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B: Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis. *Circ Res* 2004; 94: 1168-79.
- 32) Auwers J: PPAR-gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-49.
- 33) Cherer P: Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-45.
- 34) Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Pisconti A, Palomba L, Cantoni L, Clementi E, Moncada S, Carruba M, Nisoli E: TNF- α downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Investigation* 2006; 116: 2791-8.
- 35) Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R: Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Ob Res* 2002; 10: 1095-1103.
- 36) Fatati G: 277.7: dall'insulinoresistenza alla Sindrome Metabolica. Critical Medical Publishing, Roma 2004.
- 37) Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, Betoulle D, Pean F, Hadjadj S, Tichet J, Wilpart E, Chesnier MC, Balkau B, Froguel P, Marre M: Adiponectin gene polymorphism and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3 year period. *Diabetes* 2004; 53: 1150-7.
- 38) Engeli S, Feldspausch M, Gorzeiniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer A, Luft FC, Sharma AM: Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese woman. *Diabetes* 2003; 52: 942-7.
- 39) Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Chieh DY, Chou CJ, SoleJ, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 15: 1821-30.
- 40) Neel JV: Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-362.
- 41) Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowless NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyco EJ, Retzlaff BM, Walden CE, Knopp RH, Kahn SE: The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. *Diabetes* 2002; 51: 1005-1015.
- 42) Wilson TM, Brown PI, Stermbach DD, Herke BR: The PPARs from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43: 527-50.
- 43) Marx N, Duez H, Fruchart J-C, Staels B: Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis. *Circulation Research* 2004; 94: 1168-77.
- 44) Auwers J: PPAR-gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-49.
- 45) Couillard C, Bergeron N, Pascot A, Almeras N, Bergeron J, Tremblay A, Prud'homme D, Després JP: Evidence for impaired lipolysis in abdominally obese men: postprandial study of apolipoprotein B48 and B100 containing lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 311-8.
- 46) Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and WHO definitions of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (1): 8-13.
- 47) Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Necton JD, Kuller LH: Metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 123-30
- 48) Thomas GN, Schooling CM, McGhee SM, Ho S, Cheung BMY, Wat N, Janus ED, Lam K, Lam S: Metabolic syndrome increases all-cause and vascular mortality: the Hong kong cardiovascular risk factor study. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 666-71.
- 49) Langenberg C, Bergstrom J, Scheidi-Nave C, Peilshiiter J, Barrett-Connor E: Cardiovascular death and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1363-9.

- 50) Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR: Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1: 248-52.
- 51) Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Wilson P: Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes care* 2007; 30: 1219-25.
- 52) Pladevall M, Singal B, Williams LK, Brotons C, Guyer H, Sadurni J, Falces C, Serrano-Rios M, Gabriel R, Shaw JE, Zimmet PZ, Haffner S: A single factor underlies the Metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 113-22.
- 53) Nunn A, VW, Bell J, Carter P: The integration of lipid-sensing and anti-inflammatory effects: how the PPARs play a role in metabolic balance. *Nuclear Receptor* 2007; 5: 1-13.
- 54) Liu KH, Chang YL, Chan WB, Chan JC, Chu CW: Mesenteric fat thickness Is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness. *Diabetes Care* 2006; 29: 379-84.

Terapia medica nutrizionale dell'ipercolesterolemia

Antonio Caretto, Valeria Lagattolla e Gianfranco Abbaticchio

U.O.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche e Nutrizione clinica
Ospedale "Perrino" ASL BR – Brindisi

Nei vari tipi di alimenti è contenuta diversa quantità di colesterolo, del quale, in realtà, circa il 50% viene assorbito a livello intestinale. Gli alimenti di origine vegetale contengono steroidi meno facilmente assorbibili e la fibra ne può ulteriormente diminuire l'assorbimento. Il colesterolo non è un nutriente essenziale, in quanto nell'organismo può essere sintetizzato dall'acetil-CoA. Nei processi metabolici, il ritorno da colesterolo ad acetil-CoA non è possibile e l'eliminazione di questo composto è prevalentemente per via fecale, sia come colesterolo libero che trasformato in acidi e sali biliari (escreto nella bile e parzialmente riassorbito nel cosiddetto circolo entero-epatico). Il turnover del colesterolo nell'organismo è di circa 800 mg/die e viene rimpiazzato da una quota assunta con gli alimenti e dall'altra che viene sintetizzata nel nostro organismo.

Le concentrazioni sieriche del colesterolo sono profondamente influenzate dalla composizione dei grassi alimentari, essendo gli acidi grassi saturi i maggiori responsabili della colesterolemia. In effetti, i livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) colesterolo aumentano in risposta ad un incrementato introito di colesterolo alimentare e di acidi grassi saturi. Ad ogni aumento dei grassi saturi alimentari dell'1% dell'apporto calorico totale, corrisponde un incremento del 2% del LDL colesterolo. In media, la risposta della colesterolemia al colesterolo alimentare è circa 10 mg/dl per 100 mg di colesterolo alimentare per 1000 kcal. Il risvolto clinico, come da studi epidemiologici, è che alti livelli di assunzione di acidi grassi saturi e colesterolo si associano ad una elevata incidenza di malattia coronaria nella popolazione. Gli altri maggiori nutrienti (acidi grassi insaturi, proteine e carboidrati) non aumentano i livelli di LDL-colesterolo. ⁽¹⁾

NUTRIGENETICA E COLESTEROLO

Fattori di rischio per malattie multifattoriali come l'aterosclerosi e l'iperlipidemia mostrano una costante distribuzione nella popolazione. Questa distribuzione dei livelli plasmatici di lipidi, lipoproteine, apolipoproteine o enzimi nella popolazione generale è un risultato degli effetti combinati ed interattivi di fattori genetici, fattori ambientali e impatto di eventi casuali.

Varie equazioni sono state sviluppate per predire la risposta del colesterolo, sia totale, che delle lipoproteine ad alta densità (HDL)- e delle LDL-colesterolo, ai cambiamenti dietetici. Ci sono differenti variazioni individuali con ipo- e iper-risposte di questi lipidi e lipoproteine all'introito alimentare, che supportano l'ipotesi di una risposta correlata a diversità genetica dei soggetti, in relazione ai geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine, apolipoproteine, enzimi e recettori.

Evidenze dimostrano che le variazioni dei geni per le apolipoproteine A-I, A-IV, B ed E possono contribuire alla diversa risposta lipidica in seguito ad interventi dietetici. ⁽²⁾

Recentemente è stato individuato un altro *locus* genetico per LDL colesterolo a livello della regione cromosomica 1p13.3, che non era stato precedentemente coinvolto nel metabolismo lipidico, riscontrando la presenza di determinati polimorfismi di singoli nucleotidi, correlati con la concentrazione sierica di LDL colesterolo. In relazione all'associazione causale tra LDL colesterolo e rischio di malattia coronaria, il *locus* individuato ha anche mostrato associazione statistica con il rischio coronarico. Studi funzionali e l'identificazione di mutazioni geniche potrebbero aiutare a chiarire il ruolo delle proteine, codificate da questa regione genomica, nel metabolismo lipidico e suoi disordini, come l'ipercolesterolemia familiare, e identificare nuove strategie terapeutiche. ⁽³⁾

In effetti, attualmente, gli ultimi dati in letteratura hanno evidenziato che studi di associazione genomica con il fenotipo lipidico hanno evidenziato 19 regioni genomiche, che contengono comuni polimorfismi di singoli nucleotidi DNA associati con LDL colesterolo, HDL colesterolo e/o trigliceridi. Di questi 19, otto rappresentano nuovi loci nell'uomo, mentre gli altri 11 geni sono stati già precedentemente descritti nel metabolismo delle lipoproteine. Pertanto variazioni comuni di questi 19 loci genetici contribuiscono alle concentrazioni lipidiche nell'uomo. ⁽⁴⁾

Una considerevole eterogeneità è stata osservata tra individui in risposta allo stesso intervento dietetico. Alcuni

studi hanno dimostrato una correlazione tra genotipo e risposta lipidemica ad una determinata dieta. La riduzione di LDL colesterolo ad una dieta ipolipidica è maggiore in soggetti con il genotipo ApoE4, rispetto alle altre isoforme degli alleli E2 ed E3 (ricordiamo come la proteina ApoE ha un ruolo fondamentale nel metabolismo lipoproteico, essendo coinvolta nel metabolismo dei chilomicroni, sintesi e secrezione delle VLDL, e la rimozione cellulare dei remnants lipoproteici dal sangue).⁽⁵⁾

Un altro esempio di una ben documentata interazione nutrigenetica è con il gene ApoA1 (che è il maggior componente strutturale e funzionale dell'HDL-colesterolo). Questo gene è altamente polimorfico e, appunto, è stato osservato che i portatori dell'allele A avevano un più alto livello di HDL colesterolo con dieta ad introito più alto di acidi grassi poliinsaturi (PUFA), rispetto ai portatori omozigoti dell'allele G/G riportanti un HDL più basso.⁽⁶⁾

Da notare che un altro studio non aveva riscontrato alcun effetto sul HDL correlato con l'assunzione di PUFA, ma è da tener presente che in questo studio non era stata valutata la genetica dei pazienti, non permettendo una stratificazione del campione e quindi misconoscendo la reale correlazione. La nutrigenetica è ancora agli albori della sua evidenza e ricerca scientifica, ma la potenzialità di specifiche raccomandazioni dietetiche, basate sul genotipo degli individui, dovrebbe incrementare in base ad ulteriori correlazioni dimostrate tra polimorfismi e malattie cardiovascolari.⁽⁷⁾

PREVENZIONE PRIMARIA E ALIMENTAZIONE

Le influenze genetiche nel determinismo dell'ipercolesterolemia, in correlazione con l'alimentazione, comunque non cambiano l'approccio di prevenzione primaria che deve essere fatto nella popolazione globale. Tale comportamento educativo si basa sulla ampia e consolidata dimostrazione della correlazione tra ipercolesterolemia e malattia cardiovascolare. Il *National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel (ATP) III* ha affermato la validità dei cambiamenti dello stile di vita come terapia di scelta per la prevenzione primaria; viene posta priorità alla riduzione dei livelli di LDL, data l'identificazione del LDL-colesterolo come principale obiettivo della terapia per la riduzione del rischio di cardiovasculopatia.⁽¹⁾

Pertanto la strategia per prevenire la patologia cardiovascolare si basa sul migliorare lo stile di vita della popolazione. Un ruolo fondamentale viene svolto dalla corretta alimentazione, nel contesto di più obiettivi focalizzati ad avere un peso corporeo ideale, livelli raccomandati di LDL colesterolo, HDL e trigliceridi, una normale pressione arteriosa e glicemia, a praticare attività fisica e ad evitare l'uso ed esposizione al fumo di tabacco. Nella TABELLA 1 vengono riportate le Raccomandazioni di Dieta e Stile di vita per la Riduzione del Rischio Cardiovascolare dell'*American Heart Association (AHA)* del 2006, che sono appropriate per la popolazione generale, includendo adulti e bambini al di sopra di 2 anni di età.⁽⁶⁾

Tabella 1. Raccomandazioni di dieta e stile di vita per la riduzione del rischio cardiovascolare dell'*American Heart Association (AHA)* 2006.

- ✓ Assunzione di calorie bilanciate e attività fisica per raggiungere o mantenere un peso corporeo salutare
- ✓ Consumare una dieta ricca in vegetali e frutta
- ✓ Scegliere cereali integrali e alimenti ricchi in fibra
- ✓ Consumare pesce, soprattutto pesce grasso, almeno due volte la settimana
- ✓ Limitare l'introito di acidi grassi saturi a < 7% dell'energia introdotta, gli acidi grassi trans a < 1% e colesterolo a < 300 mg al giorno mediante l'assunzione di:
 - ▶ carni magre e alternative vegetali
 - ▶ latte e derivati scremati o con 1% grassi o ipolipidici
 - ▶ minimizzare l'introito di grassi parzialmente idrogenati
- ✓ Minimizzare l'introito di bevande ed alimenti addizionati di zucchero
- ✓ Scegliere e cucinare alimenti con poco o senza sale
- ✓ Uso moderato di alcol, solo se concesso
- ✓ Per l'alimentazione fuori casa, seguire le stesse raccomandazioni

Tali raccomandazioni possono essere applicate alla gestione clinica dei pazienti con o a rischio di malattia cardiovascolare. Per alcuni pazienti ad alto rischio, tali raccomandazioni possono essere intensificate. Sebbene notevoli progressi sono stati fatti nel campo del trattamento e prevenzione delle malattie cardiovascolari con la terapia farmacologica, la terapia dietetica e lo stile di vita ne rimangono il fondamento dell'intervento clinico. Le raccomandazioni dietetiche, su come prevenire la malattia cardiovascolare, si basano su numerose dimostrazioni epidemiologiche nelle quali è stato correlato un particolare tipo di alimentazione con una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Nel *Seven Country Study* del 1970, la dieta Mediterranea viene già associata ad una ridotta mortalità cardiovascolare, nonostante l'apporto elevato totale lipidico, dati i risultati correlati all'alimentazione degli abitanti nell'isola di Creta. ⁽⁹⁾ Sono stati appunto gli studi effettuati nelle popolazioni del bacino mediterraneo, che hanno permesso di evidenziare lo stretto rapporto tra alimentazione di tipo mediterraneo e riduzione degli eventi cardiovascolari.

Nel 2003 su 22043 adulti in Grecia seguiti per 44 mesi, Antonia Trichopoulou e colleghi hanno mostrato una riduzione del 25% di mortalità per tutte le cause di mortalità (sia per cardiovasculopatia che per cancro) e del 33% per malattia coronarica, in soggetti che maggiormente osservavano una dieta tradizionale mediterranea. ⁽¹⁰⁾

Pertanto, la maggiore aderenza alla dieta Mediterranea è associata con un significativo miglioramento dello stato di salute della popolazione, come evidenziato ulteriormente anche da una recente meta-analisi, con una significativa riduzione del 9% della mortalità totale, del 9% della mortalità cardiovascolare, del 6% dell'incidenza o mortalità per cancro, e del 13% dell'incidenza di morbo di Parkinson e morbo di Alzheimer. ⁽¹¹⁾ Questi risultati sono di notevole rilevanza clinica per la salute pubblica, indicando come l'aderenza ad un tipo di alimentazione, come la dieta Mediterranea, svolga un ruolo determinante per la prevenzione primaria delle maggiori malattie croniche. L'effetto positivo della dieta Mediterranea è stato dimostrato anche in prevenzione secondaria. In *The Lyon Diet Heart Study* è stata valutata l'efficacia su due gruppi di pazienti, dopo il loro primo infarto del miocardio, e trattati o con dieta Mediterranea ricca in acido α -linoleico o con dieta ipolipidica. I pazienti che assumevano la dieta Mediterranea avevano una riduzione dal 47% al 72% del rischio relativo di patologie vascolari (infarto miocardico, angina, stroke, embolia polmonare e trombosi venosa profonda e insufficienza cardiaca), pur senza che vi fossero differenze nella lipidemia tra i due gruppi con differente dieta. ⁽¹²⁾ Anche lo studio italiano GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto) ha evidenziato una riduzione del 49% di reinfarto dopo l'aderenza a dieta Mediterranea tradizionale. ⁽¹³⁾

Purtroppo, c'è un vasto divario tra le esistenti linee guida dietetiche e come la popolazione si alimenta. La conoscenza dell'esistenza di un più alto rischio, rispetto alla media per malattia cardiovascolare, può motivare le persone ad attuare cambiamenti positivi della loro dieta. Sicuramente è un notevole problema il fare attuare alla popolazione una corretta alimentazione e il mettere in pratica i consigli forniti dalle raccomandazioni dietetiche diffuse dal mondo scientifico internazionale. Le campagne di educazione sanitaria vengono effettuate in modo sempre più capillare, tuttavia bisogna ancora definire le strategie più efficaci affinché possano condurre a risultati migliori nella reale prevenzione delle patologie cardiovascolari (e non solo) e riduzione della morbilità e mortalità. Le raccomandazioni dietetiche rivolte alla popolazione vanno implementate e vanno adottate strategie per facilitarne l'attuazione. Questo si ottiene con il coinvolgimento di molti livelli, dalle strutture governative, alle scuole, alle industrie alimentari, ai ristoranti, con strategie che riguardano l'educazione, la produzione, la composizione e distribuzione per indurre l'utilizzo di alimenti configurati ad esempio con le Raccomandazioni dell'*American Heart Association* del 2006 (precedentemente citate, vedi anche TABELLA 1). Il tutto deve essere finalizzato a diffondere uno stile di vita con una cultura alimentare salutistica. Inoltre è importante rendere consapevoli gli individui oltre dei tipi di alimenti, anche del loro contenuto calorico-nutrizionale, per poterne ridurre le porzioni. È importante anche conoscere il proprio stato nutrizionale calcolando il proprio Indice di Massa Corporea (BMI) e magari anche la propria circonferenza vita. In effetti anche la circonferenza vita degli individui è stata correlata con la lipidemia, con valori di LDL inferiori e HDL più alti, in soggetti inoltre che assumono più fibre e meno grassi. ⁽¹⁴⁾

ESERCIZIO FISICO E LIPIDEMIA

Le raccomandazioni dietetiche non possono ormai prescindere dall'essere associate a delle indicazioni-consigli per un sano stile di vita della popolazione, finalizzate sia alla prevenzione primaria che secondaria, in cui l'esercizio fisico svolge un ruolo parimenti importante. Pertanto bisogna fare riferimento all'importanza dell'esercizio fisico sul proprio stato di salute, essendo stato dimostrato che una regolare attività fisica è essenziale per migliorare

i fattori di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, lipidemia e glicemia), e riduce anche il rischio di sviluppare altre malattie croniche come il diabete, l'osteoporosi, l'obesità, la depressione ed il cancro della mammella e del colon.

L'esercizio fisico, regolarmente svolto, incrementa l'HDL colesterolo e diminuisce i trigliceridi, e l'incremento del dispendio energetico si correla con un miglioramento dei livelli di colesterolo totale e di LDL colesterolo, sebbene di minor entità. Queste variazioni della lipidemia si verificano sia subito dopo esercizio fisico, che dopo averlo svolto regolarmente nel tempo, così come la fitness dell'individuo migliora e varia con il tipo, l'intensità e la durata dell'esercizio. L'HDL colesterolo aumenta dal 4% al 43% dopo un esercizio fisico moderato. Gli atleti di sport di resistenza hanno livelli di HDL più elevati del 40-50% e trigliceridi inferiori del 20%, rispetto ad una corrispettiva popolazione sedentaria. L'incremento del dispendio energetico comporta un aumento dei livelli di HDL da 2 a 8 mg/dl in modo dose-dipendente. ⁽¹⁵⁾

Il miglioramento dell'HDL non sembra essere correlato al tipo di esercizio fisico, ma piuttosto ad una correlazione dose-risposta tra i chilometri effettuati di camminata o jogging a settimana e l'incremento dei livelli di HDL. Inoltre, anche senza variazione del LDL colesterolo plasmatico, è stato dimostrato un aumento delle dimensioni delle particelle LDL con ovvia riduzione delle LDL piccole, dopo attività fisica con footing di intensità moderata (circa 28 km per settimana). ⁽¹⁶⁾

L'esercizio fisico, quando viene associato a dieta ipolipidica e moderato calo ponderale, aumenta gli effetti positivi della dieta sul quadro lipidico.

L'esercizio induce un incremento della lipoprotein lipasi e diminuzione della lipasi epatica, che porta al catabolismo dei trigliceridi con risultante diminuzione dei trigliceridi ed aumento del HDL.

Vi è differenza nella risposta tra i due sessi e tra le stesse donne. L'esercizio fisico ha un'efficacia maggiore sulla lipidemia nelle donne in premenopausa rispetto a quelle in postmenopausa. Queste ultime non sembrano avere beneficio dall'attività fisica sull'assetto lipidico, soprattutto se sono in sovrappeso-obesità, pertanto, dato il loro aumentato rischio di patologia cardiovascolare in postmenopausa, necessitano di adottare altri trattamenti finalizzati ad opportune dietoterapie. ⁽¹⁷⁾

Una meta-analisi di studi, che hanno valutato l'esercizio aerobico svolto per almeno 8 settimane in uomini, ha concluso che l'esercizio può produrre una riduzione statisticamente significativa del colesterolo totale (del 2%), dei trigliceridi (del 9%) ed aumento del HDL (del 3%), e tendenza a LDL più basso. ⁽¹⁸⁾

Pertanto, il praticare regolarmente esercizio fisico può diminuire il rischio di cardiovasculopatia, dove una parte di questa efficacia viene svolta mediante il miglioramento del quadro lipidico con riduzione di trigliceridi e colesterolo ed incremento di HDL. L'attività fisica è indicata quindi sia alla popolazione generale che ai pazienti dislipidemic, nei quali (con le indicazioni specifiche per i pazienti già con anamnesi di eventi cardiovascolari o altri fattori di rischio di cardiovasculopatia) è indicato un programma di esercizio fisico regolare per almeno 5 giorni la settimana, così come indicato nella [TABELLA 2]. Tale programma deve essere attuato progressivamente, iniziando nelle prime 4 settimane con una frequenza di 3 giorni la settimana con un'intensità del 40% di HRR e durata di 20 minuti, aumentando nei mesi successivi, frequenza, intensità e durata. ⁽¹⁹⁾

Tabella 2. Linee guida per l'esercizio fisico.

- ✓ Attività aerobica su grandi gruppi muscolari
- ✓ Intensità tra 40% e 70% di VO2R o heart rate reserve (HRR*), includendo metodi di valutazione dell'esercizio percepito
- ✓ Frequenza di 5 o più giorni la settimana per massimizzare il dispendio energetico
- ✓ Durata di 40-60 minuti (o due sessioni al giorno di 20-30 minuti)
- ✓ In accordo con le raccomandazioni per il controllo del peso a lungo termine (i.e., 200-300 min/settimana, 2000 kcal o più per settimana)

* HRR = Frequenza cardiaca massima – Frequenza cardiaca a riposo.
(La frequenza cardiaca massima si può calcolare per i soggetti sedentari con la formula 220-età in anni e negli obesi 200-metà dell'età in anni)

Dati da: Whaley MH et al. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006

DIETE E COLESTEROLO

Negli ultimi 40 anni, c'è stata una progressiva riduzione nell'introito di colesterolo alimentare, come risultato di una diminuzione dell'assunzione di uova, carni grasse, e prodotti latticini grassi, con una corrispondente riduzione della porzione calorica derivata da acidi grassi saturi e conseguenziale riduzione della colesterolemia.

Varie meta-analisi hanno dimostrato che il colesterolo alimentare aumenta LDL colesterolo ed il rapporto colesterolo totale/HDL.⁽²⁰⁾

Riducendo gli acidi grassi saturi dal 15% al 6% delle calorie totali, LDL colesterolo si riduceva dell'11%.⁽²¹⁾

Un'altra meta-analisi dimostrò che, riducendo l'introito alimentare di acidi grassi saturi, l'incidenza di cardiopatia ischemica diminuiva significativamente del 24%.⁽²²⁾

La maggior parte degli studi fatti con valutazione della lipidemia, su un numero significativo di popolazione, è stata effettuata circa la valutazione o l'efficacia di vari tipi di diete per ottenere un calo ponderale in soggetti in sovrappeso-obesi o per migliorare i fattori di rischio coronarici. Molte di queste strategie nutrizionali hanno in realtà un effetto su entrambi i suddetti obiettivi.

L'attuazione di una dieta ipocalorica con il relativo risultato di un calo ponderale nei pazienti in sovrappeso riduce LDL colesterolo, indipendentemente dalla composizione in nutrienti della dieta, anche se la riduzione di LDL è maggiore se la dieta ha una quantità inferiore di acidi grassi saturi e colesterolo alimentare.^(23, 24)

L'approccio nutrizionale dei vari tipi di diete è spesso sostanzialmente molto diverso da una dieta all'altra. Quelle utilizzate di maggior riferimento sono principalmente:

- dieta ipoglicidica;
- dieta ipolipidica;
- dieta Mediterranea;
- raccomandazioni dietetiche come da società scientifiche, *National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III* Step 1 e Step 2, *Therapeutic Lifestyle Changes (TLC)*, *American Heart Association (AHA)*.

Ciascuna di queste dà differenti risultati sulla lipidemia e solo per la dieta ipolipidica (e come da Linee Guida dietetiche) e la dieta Mediterranea è stata documentata una riduzione degli eventi cardiovascolari. Vedi TABELLA 3.

Tabella 3. Caratteristiche e risultati clinici.

Dieta	Caratteristiche nutrizionali	LDL	HDL	Trigliceridi	Rischio CHD	LIVELLO EVIDENZA
Mediterranea	Olio d'oliva 35-40 g, Noci < 20 g, Frutta, Vegetali a volontà (vedi tabella 4)	Ridotto	Aumento	Ridotti	Ridotto	A
Ipoglicidica	Glucidi 20 g inizio, poi sino a max 120 g. Restrizione di vegetali e frutta	Ridotto	Aumento	Ridotti	No dati	B
Ipolipidica < 10%	Lipidi < 10%, iperglicidica	Ridotto	Ridotto	Aumentati	Ridotto	B
TLC (Therapeutic Lifestyle Changes)	Lipidi < 30% con grassi saturi < 7%, colesterolo < 300 mg	Ridotto	Invariato	Invariati	No dati	A

DIETA IPOGLUCIDICA

La dieta ipoglicidica (dieta di Atkins)⁽²⁵⁾ consiste di quattro fasi, con la prima fase di induzione con forte restrizione dell'introito di carboidrati a 20 g al dì. Le successive fasi prevedono un aumento progressivo di 5-10 g di glucidi a settimana sino ad un massimo di 120 g/die per mantenere la perdita di peso, utilizzando quest'ultimo parametro o la mancanza di chetonuria per monitorare l'eventuale eccesso alimentare di carboidrati con conse-

quenziale diminuzione dell'apporto glucidico. Non vi è limitazione nell'introito delle calorie totali, né per le proteine né per i grassi, anche se per quest'ultimi le indicazioni recenti sull'applicazione di questa dieta raccomandano le fonti vegetali di proteine e grassi e di evitare gli acidi grassi trans.

DIETA IPOLIPIDICA

La dieta ipolipidica consiste nella restrizione di apporto lipidico totale inferiore al 30% dell'apporto energetico con massimo il 10% di grassi saturi e 300 mg/die di colesterolo, mentre la dieta fortemente ipolipidica comporta un'assunzione alimentare totale lipidica massimo del 10%. Nei trials in letteratura, la dieta ipolipidica viene applicata anche con restrizione calorica, quando confrontata alla dieta ipoglucidica (che è in realtà sempre ipocalorica data la forte restrizione glucidica).⁽²⁶⁾

DIETA MEDITERRANEA

L'introito lipidico della dieta mediterranea è del circa 35% delle calorie totali, ma con lipidi costituiti principalmente da elevato consumo di olio di oliva, ad esempio con 35-40 g/die di olio d'oliva ed anche con noci (5-7 noci, < 20 g), ed altre caratteristiche, come riportato nella TABELLA 4.⁽¹⁰⁾

Tabella 4. Dieta mediterranea e le sue 9 caratteristiche.

1. Consumo prevalente di olio di oliva
2. Consumo elevato di legumi
3. Consumo elevato di cereali, meglio integrali
4. Consumo elevato di frutta, di noci
5. Consumo elevato di vegetali
6. Consumo moderato di derivati del latte, per lo più formaggio magro e yogurt
7. Consumo da moderato a elevato di pesce
8. Consumo basso di carne e prodotti carnei
9. Consumo moderato di vino (se accettato da religione e normativa)

Dati estrapolati da: Trichopoulou A. et al. Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. N Eng J Med 2003; 348: 2559-2608.

DIETA DA LINEE GUIDA-RACCOMANDAZIONI DIETETICHE (NCEP, TLC, AHA)

Con l'evidenza della correlazione tra lipidemia e malattia cardiovascolare, il mondo scientifico ha pubblicato Linee guida o Raccomandazioni, che sono state una progressiva evoluzione ed implementazione di indicazioni dietetiche, per ottimizzare sempre più i livelli di LDL e lipidemia della popolazione, per svolgere quel ruolo determinante di prevenzione primaria e secondaria negli stessi pazienti affetti da ipercolesterolemia.

Quelle fatte dal *National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel (ATP) III*, Step 1 avevano l'obiettivo di diminuire l'LDL del 7%-9%, riducendo l'introito di grassi alimentari a meno del 30%, con i grassi saturi a meno del 10% dell'apporto calorico al di, e con il colesterolo alimentare a meno di 300 mg/die. Il NCEP Step 2 ha portato ad una riduzione dei grassi saturi a meno del 7% con l'obiettivo previsto di ridurre LDL dal 10% al 20%. Ovviamente queste linee guida dietetiche raccomandano l'assunzione di una dieta ricca in frutta, vegetali, cereali integrali, latticini scremati, carne magra e pesce. Ci sono stati vari studi che hanno mostrato e confermato i risultati dell'aderenza alla dieta NCEP. Una meta-analisi delle diete NCEP Step 1 e Step 2 ha evidenziato i risultati sulla lipidemia con la dieta NCEP Step 1 con riduzione di colesterolo totale del 10%, LDL del 12% e trigliceridi dell'8%, mentre la dieta NCEP Step 2 li diminuiva rispettivamente del 13%, 16% e 8%. Inoltre l'HDL ri-

maneva invariato con la dieta Step 1, mentre diminuiva del 7% con la Step 2. L'analisi statistica di regressione mostrava che ogni riduzione dell'1% dell'introito di grassi saturi corrispondeva una diminuzione di 2,2 mg/dl di colesterolo totale e di 1,95 mg/dl di LDL. ⁽²⁷⁾

Successivamente, il *National Heart, Lung and Blood Institute*, per la popolazione a più elevato rischio di malattia cardiovascolare, propose le linee guida *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) in sostituzione della dieta NCEP Step 2 per ottenere maggior riduzione del LDL del 20-30% e miglioramento dei parametri della sindrome metabolica, attraverso ulteriori modifiche dello stile di vita. ⁽²⁸⁾

Infine nel 2006 l'*American Heart Association* ha revisionato le linee guida precedenti, implementandole con le "*Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006*" (Raccomandazioni di Dieta e Stile di vita per la Riduzione del Rischio Cardiovascolare), vedi TABELLA 1. ⁽⁸⁾ Pertanto i futuri trials saranno indotti a valutare la risposta lipidemica e correlate manifestazioni cliniche, non solo in base al parametro dietetico, ma anche alla risposta ai vari fattori facenti parte di un corretto stile di vita *in toto* (compreso attività fisica).

ALTRE DIETE POPOLARI

Vi sono altri tipi di diete popolari, usate per ottenere un calo ponderale o una particolare alimentazione, come le diete iperproteiche con moderati carboidrati (la dieta *South Beach* e la dieta a Zona) e altre diete come quelle a basso indice glicemico. Queste non hanno dimostrato ottenere variazioni significative sui vari parametri lipidici (LDL, HDL, trigliceridi), né sulla riduzione degli eventi cardiovascolari. Sebbene nel trial effettuato da Dansinger e collaboratori nel 2005 (successivamente considerato nella meta-analisi sottodescritta), venne rilevato che la Dieta a Zona riduceva, come le diete *Atkins*, *Weight Watchers* e *Ornish*, a 12 mesi il colesterolo totale di 15 mg/dl e le altre rispettivamente di 8, 12 e 21 mg/dl, e LDL di 18 mg/dl e le altre di 13, 14 e 25 mg/dl, con aumento del HDL di 5 mg/dl e le altre rispettivamente di 6, 5 e riduzione di 1 mg/dl per la dieta *Ornish* (fortemente ipolipidica). Gli Autori concludevano che la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare era da correlarsi con la perdita di peso corporeo a dispetto del tipo di dieta, sottolineando il concetto che il livello di aderenza, più che il tipo di dieta, è l'aspetto determinante per i benefici clinici, ⁽²³⁾ anche se l'entità dei diversi risultati sui parametri lipidici tra le varie diete sottolinea anche la correlazione con i differenti quantitativi di nutrienti assunti.

RISULTATI: DIETE A CONFRONTO

Molti studi effettuati hanno finalizzato la loro ricerca a mettere a confronto le diete sopramenzionate. Nel 2006 è stata pubblicata una meta-analisi che ha valutato gli effetti della dieta ipoglicidica *versus* la dieta ipolipidica su perdita di peso e fattori di rischio cardiovascolare, tra cui la lipidemia. Le diete ipoglicidiche erano più efficaci nell'indurre un calo ponderale a 6 mesi di *follow-up*, mentre dopo 12 mesi non vi era differenza tra le due diete. Nelle diete ipoglicidiche vi era una tendenza, non significativa, verso più alti livelli di colesterolo totale e LDL, con un significativo aumento nei livelli di HDL sia dopo 6 mesi (4,6 mg/dl) che dopo 12 mesi (3,1 mg/dl). I trigliceridi mostravano una diminuzione significativa a 6 e 12 mesi rispettivamente di 22 e 31 mg/dl a favore delle diete ipoglicidiche. Con le diete ipolipidiche (di cui solo uno dei cinque trials, valutati nella meta-analisi, aveva attuato dieta fortemente ipolipidica con il 10% di grassi totali, mentre gli altri inferiori al 30% di grassi totali) vi era una diminuzione maggiore del colesterolo totale e LDL. Non vi era differenza tra le due diete per la pressione arteriosa. Nel sottogruppo di pazienti con diabete mellito, i valori glicemici ed insulinemici erano stati valutati in tre trials e non vi erano differenze tra le due diete; solo in un trial con un sottogruppo di pazienti diabetici, i valori di Hb glicata erano migliori in quelli che avevano osservato la dieta ipoglicidica rispetto a quella ipolipidica (a 12 mesi -0,7% vs -0,1%). L'incidenza di *drop-out* a un anno era abbastanza sovrapponibile nelle due diete (31%-50%). Il periodo di valutazione ad un anno nei trials è troppo breve per valutare la morbilità e mortalità cardiovascolare, necessitando in futuro di *follow-up* più prolungati nel tempo. Nei cinque trials valutati nella meta-analisi, le variazioni lipidemiche riscontrate, purtroppo, non erano associate a corrispondenti dati sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, né sulla qualità di vita; pertanto impedendo di concludere, né in senso positivo che negativo, sul poter o meno consigliare ai pazienti l'applicazione di diete ipoglicidiche. Le differenze riscontrate nella perdita di peso a 12 mesi sono minori e irrilevanti dal punto di vista clinico. Pertanto, per le diete ipoglicidiche, non è chiaro ancora se gli effetti positivi su HDL e trigliceridi vengano controbilanciati da quelli negativi su colesterolo totale e LDL, e quindi al momento non possono essere raccomandate per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. ⁽²⁶⁾

Un successivo trial del 2007 ha comparato quattro tipi di diete, dieta *Atkins* (fortemente ipoglicidica 18%, iper-

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

lipidica 55% e iperproteica 27%), dieta a Zona (iperproteica 24%, moderata ipoglicidica 42%, a basso indice glicemico, iperlipidica 34%), dieta LEARN (Lifestyle, Exercise, Attitudes, Relationships, and Nutrition; basata sulle linee guida, ipolipidica 30%, glucidi 49% e proteine 21%) e dieta Ornish (ipolipidica 21%, iperglicidica 63%, proteine 16%), valutando, in donne premenopausali in sovrappeso, il calo ponderale e i fattori di rischio correlati. L'apporto energetico di tutte le diete era inferiore, rispetto al basale, di circa 500 kcal a 2 mesi e di circa 250 kcal a 12 mesi. La perdita media di peso a 12 mesi era -4,7 kg per la dieta Atkins, maggiore rispetto alle altre, la dieta LEARN -2,6 kg, la dieta Ornish -2,2 kg e la dieta a Zona -1,6 kg, con significativa differenza solo tra la dieta Atkins e quella a Zona. Per quanto riguarda gli effetti sui lipidi, considerando che all'inizio dello studio i gruppi dei pazienti avevano valori medi nella norma, a 12 mesi le concentrazioni di HDL-colesterolo e trigliceridi venivano riscontrate, statisticamente significative, a favore della dieta Atkins. Diminuzione di LDL-colesterolo a 2 mesi veniva riportato con la dieta Ornish (-10 mg/dl) e LEARN (-7 mg/dl), rispetto alla Atkins (+2,3 mg/dl) e Zona (-5 mg/dl); mentre queste differenze diminuivano con il progredire del *follow-up* sino a 12 mesi (la Ornish -3,8 mg/dl e le altre circa +0,1 e +0,8 mg/dl). Anche in questo studio, gli Autori concludevano che rimangono ancora risposte da fornire, circa i meccanismi e gli effetti a lungo termine, della dieta Atkins ipoglicidica, iperproteica e iperlipidica.⁽²⁹⁾ Infine nel 2008, un recente trial in Israele, con un *follow-up* di due anni, ha comparato tre gruppi di pazienti, con BMI medio di 31 e circonferenza vita media di 106 cm, rispettivamente con differente tipo di dieta: ipolipidica (lipidi 30%, con 10% grassi saturi e 300 mg/die di colesterolo, e carboidrati 50% dell'apporto energetico), Mediterranea (lipidi 33%, con 30-45 g di olio d'oliva e 5-7 noci e carboidrati 50%) e ipoglicidica tipo Atkins (vedi sopra) (lipidi 39% e carboidrati 41% al 12° e 24° mese, con assunzione calorica non ristretta per i lipidi e proteine, benché dai dati risulta un apporto energetico inferiore alle altre due diete anche a 24 mesi). Il calo ponderale è stato a 24 mesi di 3,3 kg con la dieta ipolipidica, di 4,6 kg con la Mediterranea, e di 5,5 kg con la ipoglicidica. Da notare che vi è stata un'aderenza al termine dell'84,6% (basso *drop-out*) e che i pazienti hanno avuto controlli periodici, prima spesso, poi ogni 6 settimane, per un totale di 18 controlli di 90 minuti ciascuno. La lipidemia presentava a 24 mesi le seguenti variazioni: l'HDL colesterolo ha mostrato un incremento in tutti i gruppi con aumento maggiore di 8,4 mg/dl con la ipoglicidica e 6,4 e 6,3 mg/dl con la dieta Mediterranea e la ipolipidica. I livelli di trigliceridi si erano ridotti di 2 mg/dl con la dieta ipolipidica, di 21 mg/dl con la Mediterranea e di 23 mg/dl con la ipoglicidica. L'LDL colesterolo si era ridotto di 5 mg/dl con la Mediterranea, di 3 con la ipoglicidica ed invariato con la ipolipidica. Il rapporto colesterolo totale/HDL colesterolo aveva avuto una relativa riduzione del 20% con la dieta ipoglicidica, significativamente maggiore rispetto al 12% della dieta ipolipidica. Gli Autori concludono che le diete Mediterranea e ipoglicidica possono essere delle alternative alla dieta ipolipidica e che le preferenze personali ed il quadro metabolico potrebbero indirizzare verso una opportuna scelta dietoterapica.⁽³⁰⁾ Pertanto, al momento, dati i risultati della meta-analisi e dei recenti trials, e la dimostrazione di efficacia sulla riduzione della mortalità cardiovascolare, compresa la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari (come l'ipertensione arteriosa) e markers infiammatori (come la Proteina C reattiva),^(31,32) si è portati a considerare la dieta Mediterranea, per applicazione a lungo termine, come un tipo di alimentazione ottimale per i soggetti sani e per i pazienti ipercolesterolemici e/o a rischio di eventi ischemici coronarici.

Tabella 5. Considerazioni sui tipi di dieta.

Dieta	Considerazioni
Mediterranea	Ottimi dati sulla mortalità cardiovascolare, indipendentemente dai buoni risultati positivi sulla lipidemia. Riduzione della mortalità <i>in toto</i> , anche per cancro, dell'incidenza di cancro e malattia di Parkinson e Alzheimer.
Ipoglicidica	Buoni risultati soprattutto su trigliceridi e HDL. Non vi sono studi a lungo termine né effetti e dati sulla cardiovascolopatia.
Ipolipidica < 10%	Riduce il colesterolo totale. Migliora i fattori di rischio cardiovascolare.
TCL (Therapeutic Lifestyle Changes), AHA (American Heart Association)	Linee guida di alimentazione con buoni risultati su colesterolo e riduzione rischio cardiovascolare e stato di salute della popolazione.

Nella dieta mediterranea l'olio di oliva è la principale fonte di grasso, è un cibo funzionale che contiene, oltre ad elevate concentrazioni di acidi grassi monoinsaturi (MUFA), diversi componenti minori con spiccate attività biologiche, come i composti fenolici, che esercitano nell'uomo effetti benefici antiossidanti contro lo stress ossidativo. Lo stress ossidativo, prodotto dai radicali liberi, è stato correlato con lo sviluppo di alcune malattie, come le malattie cardiovascolari, neurodegenerative e il cancro. La forma più comune di MUFA è l'acido oleico, in forma cis, che, assunto al posto degli acidi grassi saturi, induce una diminuzione del LDL colesterolo senza incrementare i trigliceridi (evento che accade quando si aumenta l'introito alimentare di carboidrati a > 60% dell'apporto energetico totale).⁽³³⁾ Il recente studio EUROLIVE ha valutato l'assunzione (a 25 ml al dì) di tre differenti tipi di olio di oliva, a differente contenuto di fenoli: tutti gli oli di oliva incrementavano l'HDL colesterolo, con diminuzione dei trigliceridi e del rapporto tra colesterolo totale/HDL. Il consumo di olio d'oliva con contenuto medio o alto di composti fenolici diminuisce il rapporto LDL/HDL colesterolo, le LDL ossidate, i dieni coniugati, e gli idrossi-acidi grassi. Il massimo effetto sull'incremento dei livelli di HDL colesterolo e diminuzione del danno ossidativo ai lipidi è stato osservato con il consumo di olio d'oliva ad alto contenuto fenolico.⁽³⁴⁾ Inoltre il consumo di olio d'oliva migliora il contenuto degli acidi grassi nelle LDL, comportando una riduzione delle LDL ossidate, ovvero del danno ossidativo agli stessi lipidi.⁽³⁵⁾ La suscettibilità delle LDL ad essere ossidate dipende non solo dal suo contenuto lipidico, ma anche dal suo contenuto in anti-ossidanti, che aumenta con l'assunzione dei composti fenolici dell'olio d'oliva. Pertanto il combinato effetto dei MUFA e dei fenoli, contenuti nell'olio d'oliva, può ridurre le LDL ossidate.

La ossidazione delle LDL induce la formazione delle lesioni aterosclerotiche con incrementato rischio cardiovascolare, tramite una complessa cascata di eventi nella parete arteriosa. In effetti, la maggior assunzione di alimenti ricchi di composti fenolici, acidi grassi monoinsaturi (MUFA), e acidi grassi poliinsaturi (PUFA), può spiegare il ridotto rischio cardiovascolare tramite la riduzione delle LDL ossidate aterogene.

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA), composti principalmente da n-6 acido linolenico, contenuti negli oli vegetali, danno una lieve maggiore riduzione dei livelli di LDL colesterolo, rispetto ai MUFA, in sostituzione degli acidi grassi saturi.⁽³³⁾ Viene consigliata una assunzione di PUFA fino al 10% delle calorie totali.⁽¹⁾

Pertanto, tra i lipidi alimentari (vedi TABELLA 6), solo gli acidi grassi saturi e gli acidi grassi saturi trans aumentano LDL colesterolo. Un aumento del 2% dell'introito di acidi grassi saturi trans causa un aumento del 93% di rischio cardiovascolare, e un incremento del 5% di grassi saturi (rispetto alla stessa quota di carboidrati) ne causa il 17% di rischio aumentato. Contrariamente, un aumento del 5% di MUFA diminuisce il rischio del 19%, e i PUFA lo riducono del 38%. I risultati, sinora riscontrati, inducono a considerare che non è tanto la quantità, ma la qualità dell'assunzione dei grassi alimentari ad essere responsabile della prevenzione della malattia coronarica.^(36, 37)

Alcuni studi hanno dimostrato differenti quantità di fattori nutrizionali ("grassi cardioprotettivi") in alimenti, come uova e formaggi, derivati da animali, allevati in Grecia, che possono avere alimentazione e caratteristiche di pascolo differenti.

Tabella 6. Acidi grassi e loro fonti alimentari.

Tipo di acido grasso	Effetto su rischio coronarico	Fonti alimentari maggiori
Acido grasso monoinsaturo (MUFA)	Positivo	Olio di oliva e in minor misura olio di colza e olio di arachidi, olio di canola
Acido grasso poliinsaturo (PUFA)	Positivo	Olio di girasole, di mais, di cartamo, di granturco, di semi di lino e di sesamo; grasso di pesce (omega-3), noci
Acidi grassi saturi	Negativo	Grassi animali e derivati del latte; MUFA/PUFA idrogenati
Acidi grassi trans	Negativo	Oli vegetali idrogenati industrialmente; alimenti fritti; grassi animali

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

NUTRIENTI

Numerosi nutrienti hanno dimostrato singolarmente che la loro assunzione induceva effetti benefici sulla lipide-mia. Questi nutrienti, addizionati alla dieta come alimenti o integratori, possono direttamente ridurre i livelli sierici di colesterolo (Vedi TABELLA 7).

Tabella 7. Raccomandazioni per alimenti associati ad affetto ipocolesterolemizzante.

Alimento	Fonti	Effetti	Raccomandazioni
FITOSTEROLI	Olii vegetali (es. mais), frutta a guscio, yogurt, latte, margarine e altri prodotti addizionati	↓ 10% LDL	2-2,5 g/die
SOIA	Soia secca, latte di soia, tofu, etc.	↓ LDL	25 g di proteine della soia
FIBRA SOLUBILE	Legumi, frutta, verdura	↓ LDL, ↓ Colesterolo totale	30-35 g/die
CIOCCOLATO	Cioccolato fondente, cacao	↓ 10-12% LDL ↑ 4-13% HDL ↓ Ossidazione LDL	50-75 g (dose in via di definizione)
ALCOOL	Vino rosso	↑ HDL, ↓ Ossidazione LDL, ↓ Aggregazione piastrinica, Attività antiinfiammatoria	1-2 bicchieri al di
NOCI	Noci	↓ LDL	5-7 noci, < 20 g

FITOSTEROLI

Negli ultimi anni gli effetti dei fitosteroli nel ridurre il colesterolo sono stati ampiamente studiati e, attualmente, il loro consumo rientra tra le raccomandazioni rivolte ai soggetti che hanno la necessità di ridurre il valore del colesterolo LDL.

I fitosteroli, rappresentati soprattutto dal beta-sitosterolo, dal campesterolo e dallo stigmasterolo, sono steroli presenti nelle membrane cellulari dei vegetali, che si differenziano dal colesterolo per la loro struttura chimica, che prevede la presenza di gruppi etilici o metilici al termine della catena laterale.

Alla base della loro azione ipocolesterolemizzante ci sono meccanismi diversi ad oggi non ancora del tutto chiariti. Innanzitutto i fitosteroli, in virtù della loro struttura chimica, molto simile a quella del colesterolo, ne riducono l'assorbimento intestinale riducendo, per competizione, la quota di colesterolo alimentare e biliare che viene incorporata nelle micelle. Tale effetto sembra essere potenziato dalla capacità di "complessare" una quota di colesterolo alimentare formando dei composti idrosolubili eliminati con le feci. Inoltre essi aumentano a livello intestinale ed epatico l'attività delle proteine responsabili dell'escrezione transmembrana, sia del colesterolo che dei fitosteroli, aumentandone il rilascio nel lume intestinale e nel fegato. Infine, sembra che si verifichi anche un aumento dei recettori per le LDL presenti a livello degli epatociti, determinandone un maggior uptake. Tutto ciò si traduce, quindi, con la riduzione della concentrazione di LDL sieriche.

I fitosteroli sono normalmente presenti nell'alimentazione dei Paesi occidentali, in quanto essi sono presenti negli oli vegetali, in particolare in quelli di mais, colza, soia e in alimenti quali frutta a guscio (soprattutto arachidi e noci) e cereali (es. pane integrale). Pertanto, l'assunzione nella dieta occidentale ammonta a circa 150-400 mg al giorno con quantità maggiori nei soggetti vegetariani.

In realtà gli effetti sul colesterolo sono dose-dipendenti e la maggior parte degli studi, tra cui una metanalisi di 41 studi, svolta da Katan, suggerisce benefici con riduzione di circa il 10% del colesterolo LDL, solo per valori intorno ai 2-2,5 g al giorno, mentre non sembrano esserci ulteriori benefici per assunzioni superiori ai 3 g.⁽³⁸⁾

Indicazioni in tal senso provengono anche da organizzazioni quali l'*American Heart Association* e l'NCEP-ATP III. Per poter assumere tali quantità, i fitosteroli sono stati aggiunti a diverse matrici alimentari, dapprima a margarina, maionese, burro, olio d'oliva e prodotti da forno e, in seguito, ad alimenti come yogurt e latte che, sia per il basso contenuto di grassi saturi che per il ridotto valore calorico, appaiono più adeguati.

L'assunzione consigliata è in singola dose giornaliera preferibilmente a fine pasto in quanto alcuni test clinici hanno evidenziato che, se questa avviene lontano dai pasti, la riduzione del colesterolo LDL scende del 6%.⁽³⁹⁾ Recentemente oltre ai benefici dei fitosteroli, si stanno prendendo in considerazione i possibili svantaggi di una loro supplementazione, in particolare per il timore di causare sitosterolemia, eccessiva riduzione di antiossidanti quali betacarotene, licopene e alfa tocoferolo e stenosi valvolare.

In realtà Hansel *et al.* hanno dimostrato che nei soggetti che consumano fitosteroli, i valori di betasitosterolo, pur aumentando del 35%, come nei vegetariani, rispetto ai controlli, rimangono a livelli pari a 1/10-1/20 di quelli presenti nei soggetti affetti da sitosterolemia.⁽⁴⁰⁾

Gli stessi Autori, inoltre, hanno osservato che i valori di LDL ossidate, predittrici di eventi coronarici acuti, sono ridotti del 20%, probabilmente per l'azione sinergica di antiossidanti diversi. In ogni caso gli studi effettuati finora hanno recentemente portato l'*European Food Safety Authority*⁽⁴¹⁾ a stabilire la sicurezza e l'efficacia dei fitosteroli per valori non superiori ai 3 g, in presenza di una alimentazione ricca di frutta e verdura, in grado di controbilanciare la riduzione dei livelli ematici di betacarotene, che potrebbe in effetti essere determinata da una assunzione eccessiva legata alla attuale presenza di fitosteroli in una sempre maggiore quantità di prodotti industriali. La stessa EFSA dà indicazione per la supplementazione con fitosteroli nei soggetti con ipercolesterolemia moderata, mentre nei soggetti con ipercolesterolemia severa possono essere utilizzati, sotto controllo medico, in associazione ad una adeguata terapia con statine, in quei soggetti nei quali non venga raggiunto il target terapeutico e nei quali si preferisca evitare di aumentare la dose della statina.

SOIA

Nell'ambito dei legumi, la soia con il 36-40% è quello che presenta il più alto contenuto proteico, fornendo tutti gli amminoacidi essenziali ad eccezione della metionina. I lipidi sono invece rappresentati prevalentemente da acidi grassi monoinsaturi (ac. oleico per il 25%) e polinsaturi (ac. linoleico 51%, ac. linolenico 8%), mentre gli acidi grassi saturi sono dati da ac. palmitico per l'11% e ac. stearico per il 4%. La quota di carboidrati è composta da amido, carboidrati solubili, come il saccarosio e fibre insolubili.

Le proteine della soia, inserite in una alimentazione povera di grassi saturi e di colesterolo, possono avere un effetto ipocolesterolemizzante.

Anderson nel 1995 aveva concluso, in una meta-analisi su 38 studi, che le proteine della soia riducono del 9,3% i valori di colesterolo totale, del 12,9% quelli delle LDL e del 10,5% i valori dei trigliceridi con aumento delle HDL del 2,4%.⁽⁴²⁾

Sulla base di questi dati, già nel 1999 la *Food and Drug Administration* aveva approvato un consumo giornaliero di 25 g di soia nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, con risultati più evidenti in quei soggetti con valori elevati di colesterolo.⁽⁴³⁾

Gli studi successivi in realtà non hanno dati tutti risultati concordi; infatti, in un recente studio, l'*American Heart Association*, analizzando i dati di 22 trials randomizzati condotti dal 1999, ha stabilito che le proteine della soia riducono il colesterolo LDL, senza avere effetti su HDL, lipoproteine e trigliceridi. I meccanismi con cui la soia determina i suoi effetti nella riduzione del colesterolo e del rischio cardiovascolare non sembrerebbero ad oggi ancora del tutto chiariti. Non è ancora noto se gli effetti siano realmente legati alle proteine della soia o se, invece, essi non siano piuttosto legati alla scarsa presenza di ac. grassi saturi e alla maggiore presenza di ac. grassi polinsaturi, fibre, saponine, vitamine, sali minerali e soprattutto di isoflavoni.⁽⁴⁴⁾

Gli isoflavoni della soia (genistina, daidizina e glicitina), infatti, potrebbero essere importanti modulatori selettivi naturali dei recettori degli estrogeni, esplicando i loro effetti sul metabolismo lipidico attraverso la loro similitudine con gli estrogeni stessi. Altri possibili meccanismi potrebbero essere legati alla loro attività sulla lipasi epatica e sul tessuto adiposo.

Studi recenti hanno inoltre suggerito che le catene peptidiche della soia potrebbero regolare i recettori delle LDL e indurre l'espressione genica di diversi enzimi e proteine coinvolti nel metabolismo lipidico.

Nonostante i risultati finora raggiunti spingano verso ulteriori approfondimenti, si ritiene che l'introduzione della soia nella alimentazione di un soggetto affetto da ipercolesterolemia possa essere utile per aumentare l'apporto proteico riducendo la quota di grassi saturi.

FIBRA SOLUBILE

Nell'ipercolesterolemia di grado lieve e moderato, l'aggiunta di fibra solubile alla dieta può contribuire alla riduzione del colesterolo. La fibra solubile è rappresentata dal guar, dalla pectina, dal betaglucano e dallo psyllium, ed è maggiormente contenuta nei legumi, nella verdura e nella frutta.

Essa ha un ruolo importante in quanto, attraverso la formazione di un gel a livello intestinale rallenta il tempo di svuotamento gastrico e riduce l'assorbimento del colesterolo e degli acidi biliari. Molti studi suggeriscono, inoltre, che gli acidi grassi a corta catena, prodotti dalla fermentazione delle fibre solubili, possano inibire la sintesi epatica di colesterolo. Un altro meccanismo d'azione sembra essere dato dall'aumentata secrezione di acidi biliari con deviazione del colesterolo epatico verso la produzione di acidi biliari.

Le fibre insolubili, invece, non hanno effetti diretti sul metabolismo delle lipoproteine, ma hanno comunque un ruolo importante in quanto, aumentando il senso di sazietà e riducendo l'effetto ipertrigliceridemizzante dei carboidrati possono essere di grande aiuto nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

L'assunzione raccomandata di fibra è di 30-35 g al giorno, sebbene già una quantità di 5-10 g al giorno sia accompagnata da una riduzione dell'LDL di circa il 5%.⁽⁴⁵⁾

VINO ROSSO E ALCOOL

Nonostante l'abuso di alcool sia responsabile di numerosi effetti dannosi per la salute come ipertensione, obesità, cirrosi epatica, morte per suicidio e per incidenti stradali, un moderato consumo di alcool, e in particolare di vino rosso, può avere, invece, un effetto salutare riducendo il rischio cardiovascolare.

In particolare, il vino rosso è una fonte molto ricca di flavonoidi antiossidanti, il cui principale è il resveratrolo, un composto fenolico responsabile di molte delle sue proprietà gustative e sensoriali, nonché del suo invecchiamento. Il resveratrolo deriva dalla buccia dell'uva ed è maggiormente presente nel vino rosso, in quanto è maggiore il tempo di contatto rispetto al vino bianco.

L'alcool ha molteplici effetti biologici protettivi nei riguardi delle malattie coronariche. L'azione più spiccata riguarda l'azione diretta sull'aumento dell'HDL; infatti, ad oggi, l'alcool ne è uno dei più potenti induttori. Oltre a questo effetto, esso inibisce l'ossidazione delle LDL, migliora la funzione endoteliale, riduce l'aggregazione piastrinica, inibendo pertanto la formazione della placca aterosclerotica, ha effetti antiinfiammatori inibendo l'attività di monociti e macrofagi. Il resveratrolo è anche presente nel succo di uva rossa e ciò potrebbe rappresentare un'alternativa per coloro che non possono o non desiderano assumere alcool, nonostante la quantità contenuta in esso sia all'incirca nove volte inferiore a quella contenuta nel vino rosso.

La quantità raccomandata di vino rosso è di uno o due bicchieri di vino al dì.

CIOCCOLATO

Il cioccolato è attualmente oggetto di interesse da parte della comunità scientifica per il suo potere antiossidante, legato all'elevato contenuto di flavonoidi. I flavonoidi sono composti polifenolici vegetali con effetti protettivi sulle malattie cardiovascolari, in quanto possiedono azione antiossidante (inibendo l'ossidazione delle LDL), antiaggregante piastrinica e antiinfiammatoria (modulando la produzione di markers infiammatori come l'IL-2). Inoltre, essi aumentano l'HDL, riducono la pressione arteriosa e migliorano la funzione endoteliale aumentando la produzione locale di acido nitrico. La quantità di flavonoidi contenuta nel cacao è maggiore di quella contenuta in tutte le qualità di the e di vini rossi. Inoltre, nel cioccolato fondente è presente una quota maggiore di flavonoidi, oltre che di polifenoli e catechine, rispetto al cioccolato bianco. È interessante notare che anche gli effetti biologici dei flavonoidi sembrano essere più marcati nel cioccolato fondente, in quanto il loro assorbimento intestinale potrebbe essere inibito dal latte presente nella cioccolata al latte.⁽⁴⁶⁾

Un altro aspetto su cui porre l'attenzione è dato dalle diverse componenti lipidiche del cioccolato. Il burro di cacao, infatti, contiene il 33% di acido oleico, il 25% di acido palmitico e il 33% di acido stearico, che, pur essendo un acido grasso saturo, si è visto non avere effetti negativi sul metabolismo lipidico, in quanto non riduce l'HDL e non aumenta il colesterolo totale e l'LDL.

Numerosi studi hanno dimostrato che un consumo di cioccolato fondente potrebbe prevenire il rischio cardiovascolare in quanto rallenta l'ossidazione delle LDL, riduce il colesterolo LDL sierico del 10-12% e aumenta i livelli di HDL tra il 4 e il 13%.⁽⁴⁷⁾ Non esiste tuttavia, ad oggi, una dose raccomandata di cioccolato, sebbene numerosi Autori suggeriscano un consumo giornaliero compreso tra 50 e 75 g/die.⁽⁴⁸⁾

Noci

Evidenze cliniche ed epidemiologiche hanno dimostrato i consistenti benefici del consumo di noci e arachidi sul rischio cardiovascolare e sui fattori di rischio associati. In particolare la loro introduzione nell'alimentazione dei soggetti dislipidemici porta ad un miglioramento del profilo lipidico con riduzione del colesterolo LDL. Ciò è legato agli acidi grassi mono e polinsaturi presenti in diversa quantità a seconda della tipologia di noci. Le noci macadamia, le arachidi, le mandorle e le nocciole, ad esempio, sono ricche di acidi grassi monoinsaturi, che aumentano la resistenza delle lipoproteine all'ossidazione, mentre le noci secche presentano acidi grassi polinsaturi omega 3 e omega 6, che riducono i trigliceridi e hanno proprietà antiaritmiche.

La frutta secca contiene però anche altre sostanze bioattive che potrebbero spiegare gli effetti benefici multipli a livello cardiovascolare. Sono presenti, infatti, sia macronutrienti come proteine vegetali e fibre, che micronutrienti come potassio, magnesio, calcio e tocoferoli. Inoltre si ritrovano anche fitosteroli, composti fenolici, resveratrolo e arginina.

Gli effetti positivi sul sistema cardiovascolare si spiegano anche con la riduzione dell'insulino-resistenza e quindi del rischio di sviluppare il diabete mellito, con le proprietà antiinfiammatorie e con il miglioramento della funzione endoteliale.

È da tener presente però che la frutta secca lipidica essendo ricchissima di grassi è alquanto calorica (mediamente 550 kcal/100 g) e quindi occorre valutare con attenzione le quantità assunte (non più di 20 g/die) per non compromettere il bilancio calorico giornaliero.

Tabella 8. Interventi sullo stile di vita e raccomandazioni cliniche.

INTERVENTI SU STILE DI VITA	MIGLIORAMENTO DELLA LIPIDEMIA	BENEFICIO SU MORBILITÀ/MORTALITÀ
Conteggio calorie: per conseguire una dieta ipocalorica per perdere peso	Si	Si
Incrementare l'esercizio fisico aerobico a 30 minuti o più la maggior parte dei giorni; incrementare a 60 min per dimagrire	Si	Si
Incrementare l'introito di grassi "salutari" come olio d'oliva, olio di canola, noci	Si	Si
Incrementare frutta fresca e vegetali	Si	Si
Incrementare cereali integrali e alimenti ricchi in fibra	Si	Non conosciuto
Consumare pesce grasso almeno due volte la settimana	Si	Si
Limitare gli acidi grassi saturi e trans	Si	Si
Minimizzare l'apporto di zucchero	Si	Non conosciuto
Limitare l'assunzione di sale a 2 g al dì	Si	Si (con alta PA)
Limitare l'assunzione di alcol a due bicchieri al giorno per gli uomini ed uno per le donne	NO	Si*
Porre uguale attenzione quando si mangia fuori di casa	Non conosciuto	Non conosciuto
Valutare la supplementazione con fitosteroli	Si	Non conosciuto
Aggiungere supplementazione con acidi grassi omega-3 per chi non riesce ad assumere pesce	Si	Non conosciuto

Legenda: PA, Pressione Arteriosa. * l'astinenza aumenta il rischio cardiovascolare. Dati ricavati da: Lichtenstein A.H. et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.

CONCLUSIONI

Le concentrazioni sieriche del colesterolo sono profondamente influenzate dalla composizione dei grassi alimentari, essendo gli acidi grassi saturi i maggiori responsabili della colesterolemia. In effetti, i livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) colesterolo aumentano in risposta ad un incrementato introito di colesterolo alimentare e di acidi grassi saturi. Il risvolto clinico, come da studi epidemiologici, è che alti livelli di assunzione di acidi grassi saturi e colesterolo si associano ad una elevata incidenza di malattia coronarica nella popolazione. Una considerevole eterogeneità è stata osservata tra individui in risposta allo stesso intervento dietetico. Alcuni studi hanno dimostrato una correlazione tra genotipo e risposta lipidemica ad una determinata dieta, con ipo- e iper-risposte di questi lipidi e lipoproteine all'introito alimentare, che supportano l'ipotesi di una risposta correlata a diversità genetica dei soggetti, in relazione ai geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine, apolipoproteine, enzimi e recettori. La nutrigenetica è ancora agli albori della sua evidenza e ricerca scientifica, ma la potenzialità di specifiche raccomandazioni dietetiche, basate sul genotipo degli individui, dovrebbe incrementare in base ad ulteriori correlazioni dimostrate tra polimorfismi e malattie cardiovascolari.

Le influenze genetiche nel determinismo dell'ipercolesterolemia, in correlazione con l'alimentazione, comunque non cambiano l'approccio di prevenzione primaria che deve essere fatto nella popolazione globale; per esempio, riducendo l'introito alimentare di acidi grassi saturi, diminuiva, significativamente del 24%, l'incidenza di cardiopatia ischemica.

L'attuazione di una dieta ipocalorica con il relativo risultato di un calo ponderale nei pazienti in sovrappeso riduce LDL colesterolo, indipendentemente dalla composizione in nutrienti della dieta, anche se la riduzione di LDL è maggiore se la dieta ha una quantità inferiore di acidi grassi saturi e colesterolo alimentare.

Negli ultimi anni vengono attuate su campioni di pazienti vari tipi di diete, oltre quella ipolipidica, come la ipoglicidica e la Mediterranea, con risultati anche migliori sulla lipidemia, oltre alle diete basate sulle raccomandazioni di Linee guida NCEP, TLC e AHA. Tuttavia, per la dieta ipoglicidica (tipo dieta Atkins), negli studi non vengono associati corrispondenti dati sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, né sulla qualità di vita; inoltre per le diete ipoglicidiche non è chiaro ancora se gli effetti positivi su HDL e trigliceridi vengano controbilanciati da quelli negativi su colesterolo totale e LDL, e quindi al momento non possono essere raccomandate per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Le diete Mediterranea e ipoglicidica possono essere delle alternative alla dieta ipolipidica e le preferenze personali ed il quadro metabolico potrebbero indirizzare verso una opportuna scelta dietoterapica.

Inoltre, numerosi singoli nutrienti sono stati evidenziati avere l'efficacia nel ridurre la colesterolemia totale e LDL. Tali nutrienti e alimenti, presenti come fonti alimentari naturali, sono principalmente gli acidi grassi monoinsaturi e poliinsaturi, i fitosteroli, la soia, la fibra solubile, il vino rosso, il cioccolato. Inoltre, anche se la supplementazione della dieta con fibra, proteine di soia, o acidi grassi di pesce può indurre ad un ulteriore miglioramento del profilo lipidico, necessitano ancora studi controllati con endpoints orientati per malattia. Comunque molti di questi nutrienti fanno parte degli alimenti della dieta Mediterranea (vedi TABELLA 4), focalizzando il concetto che è l'alimentazione completa *in toto* con i suoi vari componenti insieme ad esercitare quegli effetti benefici desiderati. La maggiore aderenza alla dieta Mediterranea, da parte della popolazione generale, ma anche nei trials selezionati per patologia, è associata con un significativo miglioramento dello stato di salute della popolazione con riduzione della mortalità totale, e mortalità cardiovascolare e per cancro, e riduzione dell'incidenza di cancro e malattie neurodegenerative.

Pertanto, al momento, dati i risultati della meta-analisi e dei recenti trials, e la dimostrazione di efficacia sulla riduzione della mortalità cardiovascolare, compresa la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari (come l'ipertensione arteriosa) e markers infiammatori (come la Proteina C reattiva),^(31, 32) si è portati a considerare la dieta Mediterranea, per applicazione a lungo termine, come un tipo di alimentazione ottimale per i soggetti sani e per i pazienti ipercolesterolemici e/o a rischio di eventi ischemici coronarici. Questa dieta comporta l'assunzione, soprattutto, anche di acidi grassi monoinsaturi e poliinsaturi e di flavonoidi, che, attraverso una riduzione dell'aterogenicità, per diminuzione dell'ossidazione delle LDL, induce un più basso rischio cardiovascolare.

Le raccomandazioni dietetiche non possono ormai prescindere dall'essere associate a delle indicazioni-consigli per un sano stile di vita della popolazione (vedi TABELLA 1), finalizzate sia alla prevenzione primaria che secondaria, in cui anche l'esercizio fisico (vedi TABELLA 2) svolge un ruolo parimenti importante.

Le linee guida internazionali pongono degli obiettivi di livelli di LDL colesterolo da raggiungere, che possono necessitare di una riduzione dei valori di più del 50% in alcuni pazienti. Questo livello di riduzione è difficile da ottenere con la terapia medica o con l'intervento dietetico da solo.

L'efficacia di associare un trattamento dietetico con la dieta Mediterranea alla terapia farmacologica con statine ha

mostrato ottimi risultati, riducendo del 43% il rischio di malattia coronarica, aumentando significativamente il beneficio apportato dalla sola terapia con statine. ⁽⁴⁹⁾

Il futuro è già un presente per quanto riguarda la dimostrata efficacia di una definita alimentazione sulla riduzione della lipidemia; il problema è come implementarne l'aderenza, in senso totale, da parte della popolazione generale e dei pazienti dislipidemici. Senza altro, la consapevolezza del proprio stato nutrizionale, dell'alimentazione che si ha e che si dovrebbe avere, compresa la conoscenza sugli alimenti e porzioni ideali, incrementerà l'aderenza alla dieta. Tuttavia un futuro salutistico non può prescindere dall'adottare interventi sulla popolazione che coinvolgano molti livelli, dalle strutture governative, alle scuole, alle industrie alimentari, ai ristoranti, con strategie che riguardano l'educazione, la produzione, la composizione e distribuzione alimentare.

La nutrigenetica e nutrigenomica sicuramente daranno un importante contributo, accompagnato dall'aumento di consumo di fattori nutrizionali "cardioprotettivi", per avere livelli di lipidemia più ottimali e ridurre le complicanze cardiovascolari; attualmente riuscire a mangiare "sano", con lo stile di vita dimostrato e conosciuto, è già un determinante obiettivo da far concretizzare, di enorme importanza sia per il soggetto sano che malato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
- 2) Masson LF, McNeill G & Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1098-1111.
- 3) Sandhu MS et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008; 371 (9611): 483-491.
- 4) Kathiresan S et al. Defining the spectrum of alleles that contribute to blood lipid concentrations in humans. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19 (2):122-7.
- 5) Sarkkinen E et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid response to the separate modification of dietary fat and dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1215-1222.
- 6) Ordovas JM et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 38-46.
- 7) Lovegrove JA and Gitau R. Nutrigenetics and CVD: what does the future hold? *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 206-213.
- 8) Lichtenstein AH et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
- 9) Keyes A. Coronary heart disease in seven country study. *Circulation* 1970; 41 (suppl 1): 1-211.
- 10) Trichopoulou A. et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a greek population. *N Eng J Med* 2003; 348 (26) :2559-2608.
- 11) Sofi F. et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: 1344-1351.
- 12) De Lorgeril M et al. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon diet heart study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
- 13) Barzi F et al. Mediterranean diet and all-cause mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (4): 604-611.
- 14) Duffy VB et al. Food preference questionnaire as a screening tool for assessing dietary risk of cardiovascular disease within health risk appraisals. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107 (2): 237-45.
- 15) Mac Knight JM. Exercise consideration in hypertension, obesity and dyslipidemia. *Clin Sports Med* 2003; 20: 101-121.
- 16) Kraus WE et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-1492.
- 17) Mohanka M et al. Serum lipoproteins in overweight/obese post-menopausal women: a one-year exercise trial. *Med sci Sports Exerc* 2006; 38 (2): 231-239.
- 18) Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gender* 2006; 3 (1): 61-70.
- 19) Whaley MH et al. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 20) Weggemans RM et al. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 885-91.
- 21) Ginsberg HN et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the Delta Study, Protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 441-9.
- 22) Gordon DJ. Cholesterol and mortality: what can meta-analysis tell us? In: Gallo LL, ed. *Cardiovascular disease 2: cellular and molecular mechanisms, prevention, and treatment*. New York: Plenum Press, 1995: 333-40.
- 23) Dansinger ML, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43-53.
- 24) National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obesity Res* 1998; 6 (suppl 2): 51S-209S.
- 25) Atkins RC. *Dr. Atkins' new diet revolution*. New York: Avon, 2002.
- 26) Nordmann AJ et al. Effects of low-carbohydrate vs lowfat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of rando-

- mized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-93.
- 27) Yu-Poth S et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 632-646.
 - 28) www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol
 - 29) Gardner CD, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the ATOZ Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 969-77.
 - 30) Iris Shai et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med* 2008; 359: 229-41.
 - 31) Estruch R et al. Effects of a Mediterranean-Style diet on cardiovascular risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 1-11.
 - 32) Esposito K et al. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impotence Research* 2006; 18: 405-410.
 - 33) Mensink RP, Katan MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 911-9.
 - 34) Covas MI, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors. *Ann Int Med* 2006; 145: 333-41.
 - 35) Cicero AF et al. Changes in LDL fatty acid composition as a response to olive oil treatment are inversely related to lipid oxidative damage: The EUROLIVE study. *J Am Coll Nutr* 2008; 27 (2): 314-20.
 - 36) Hu F et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.
 - 37) Mensink R.P. et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-55.
 - 38) Katan MB et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 965-978.
 - 39) Doornbos AME et al. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 325-333.
 - 40) Hansel B et al. Effect of low fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. *American Journal of Clinical nutrition* 2007; 86 (3): 790-796.
 - 41) European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2008; 781: 1-12.
 - 42) Anderson JW et al. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
 - 43) Food and Drug Administration. Food labeling: health claims: soy protein and coronary heart disease. 21 CFR Part 101. *Fed Regist* 1999; 64: 57700-33.
 - 44) Sacks FM, Lichtenstein A., et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular heart: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 113: 1034-1044.
 - 45) Brown L et al. Cholesterol lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42.
 - 46) Hirano R et al. Antioxidant effect of polyphenols in chocolate on low-density lipoprotein both in vitro and ex vivo. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000; 46 (4): 199-204.
 - 47) Mursu J et al. Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. *Free radic Biol Med* 2004; 37 (9): 1351-1359.
 - 48) Ding EL et al. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr Metab* 2006; 3: 1-12.
 - 49) Pitsavos C et al. The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case control study (CARDIO 2000). *Coron Artery Dis* 2002; 13: 295-300.

Terapia dietetica dell'ipertrigliceridemia

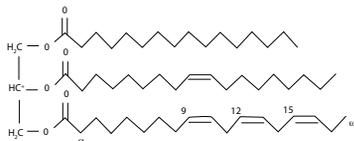
Morabito Santo

Specialista in Scienza dell'Alimentazione

Responsabile U.O. Servizio Dietetico A.O. Piemonte Messina

I TRIGLICERIDI

I trigliceridi sono esteri neutri del glicerolo, un alcool a tre atomi di carbonio, legato a tre molecole di acidi grassi a lunga catena uniti al gruppo ossidrilico di ogni carbonio mediante l'eliminazione di una molecola di acqua.



La lunghezza delle catene degli acidi grassi varia dai 5 ai 28 atomi di carbonio, anche se sono più comuni acidi grassi con C 17 e 19. Molecole più corte come l'acido butirrico sono presenti nel burro, mentre i grassi dei ruminanti contengono catene ramificate sintetizzate dai batteri nel ruminante.

I trigliceridi rappresentano la più grande riserva dei nostri lipidi e quasi il 90% dei grassi ingeriti: il composto organico a più alta concentrazione calorica nel minor volume.

La lipasi intestinale li scinde in glicerolo ed acidi grassi, quelli a catena più corta entrano direttamente nella circolazione portale mentre quelli a catena più lunga vengono assorbiti dagli enterociti e partecipano alla costruzione di nuovi trigliceridi che contribuiranno alla sintesi dei chilomicroni.

I chilomicroni, costituiti da trigliceridi per l'84%, fosfolipidi 9%, colesterolo 5% e proteine 2%, sono le lipoproteine a densità più bassa. Aumentano nel periodo postprandiale e sono normalmente assenti nel plasma a digiuno perché vengono degradati dalle lipoproteinelipasi che li idrolizzano estraendone i trigliceridi. Durante il digiuno il principale produttore di lipoproteine ricche in trigliceridi è il fegato con la differenza, rispetto alla sintesi intestinale, che il colesterolo non è esterificato, deriva dalle HDL ed è diversa l'apolipoproteina che lo coniuga. Vari tessuti utilizzano gli acidi grassi come fonte di energia. Le cellule adipose invece sintetizzano ed immagazzinano i trigliceridi come riserva di energia.

Solo una parte dei grassi circolanti viene introdotta con la dieta; la più importante è prodotta dall'organismo stesso e i loro livelli plasmatici sono stati messi in relazione con il danno endoteliale ed insieme ad una serie di fattori (età, sesso, fumo, diabete, ipertensione) contribuiscono a determinare il rischio cardiovascolare.

Nessun valore è stato assegnato, come possibile variabile, ai trigliceridi e all'adiposità viscerale, contenitore di tutte le alterazioni metaboliche, nella combinazione di tutti quei fattori che contribuiscono a determinare la carta del rischio coronarico. Carta che definisce in percentuale la possibilità di sviluppare un evento cardiovascolare nei prossimi 10 anni. ⁽¹⁾

IL RISCHIO CARDIO-METABOLICO

I trigliceridi, riconosciuti in un primo momento come fattore indipendente di rischio per le vasculopatie in analisi univariate, sono stati posti in secondo piano, da analisi multivariate più nuove, a favore di fattori più definiti come il colesterolo e le sue frazioni. Sono stati ultimamente riconsiderati nelle condizioni di maggior rischio come nelle placche aterosclerotiche instabili e vulnerabili di rottura, ma non si può ignorare il ruolo delle proteine ricche in trigliceridi nell'evoluzione dell'aterosclerosi.

La presenza nella fase postprandiale di remnants delle VLDL correla con ridotti livelli di HDL. Nei soggetti con ipertrigliceridemia si trovano VLDL più grandi e ricche di colesterolo e LDL piccole e dense, che vengono captate dai macrofagi che si trasformano in cellule schiumose a giustificare così un ruolo dell'ipertrigliceridemia nella patogenesi della malattia aterosclerotica. Inoltre gli acidi grassi a lunga catena (stearici) prodotti dalla lipolisi delle lipoproteine ricche in trigliceridi rappresentano un potente attivatore del fattore XII che dà inizio alla cascata coagulativa e potrebbero giustificare lo stato pro-coagulante presente nelle ipertrigliceridemie.

Studi epidemiologici ⁽²⁾ hanno dimostrato che la correlazione tra colesterolo alimentare e cardiopatia coronarica

è parzialmente indipendente dalla colesterolemia a digiuno, per cui il processo aterosclerotico potrebbe essere influenzato dalle lipoproteine post-prandiali transitorie. I livelli e/o il tempo di permanenza postprandiali delle lipoproteine e dei loro residui sono significativamente più elevati nei pazienti con cardiopatia coronarica rispetto ai controlli, indicando così il ruolo potenziale delle lipoproteine postprandiali nello sviluppo dell'aterosclerosi.^(3,4) L'aterosclerosi potrebbe essere dunque un "fenomeno" post-prandiale in cui le lipoproteine residue hanno un ruolo dominante, dato che per gran parte della giornata la maggioranza degli individui è in uno stato prevalente di non-digiuno.⁽⁵⁾

La risposta lipidemica postprandiale varia notevolmente sia nel soggetto normolipidemico che nelle diverse forme di iperlipidemia,⁽⁶⁾ e i livelli dei lipidi postprandiali sono correlati alla trigliceridemia a digiuno, al colesterolo HDL e all'attività enzimatica responsabile della *clearance* delle lipoproteine postprandiali e dei loro residui;⁽⁷⁾ Il livello dei trigliceridi a digiuno costituisce il fattore predittivo più importante per il quale sono stati riportati coefficienti di correlazione tra 0,40 e 0,95.⁽⁸⁾

La composizione in grassi della dieta influenza la risposta lipemica: una dieta ricca in grassi polinsaturi ω -6 (olio vegetale) o ω -3 (olio di pesce) rispetto ad una dieta ricca in grassi saturi riduce significativamente i livelli di chilomicroni postprandiali e i loro residui.⁽⁹⁾ È verosimile che l'assunzione cronica di acidi grassi ω -3 riduca la sintesi endogena di VLDL e la competizione per le lipoproteine di origine intestinale aumentando così il catabolismo delle lipoproteine postprandiali.⁽¹⁰⁾

Nell'ipertrigliceridemia può essere utile l'esecuzione del test da carico orale di glucosio (75 g di glucosio per os) per valutare la risposta glicemica, insulinemica e la contemporanea alterazione del metabolismo lipidico, in particolare come espressione dell'andamento dei trigliceridi in fase post-prandiale. Il test da carico lipidico (miscela di panna al 35% di grassi e tuorlo d'uovo) in quantità proporzionale alla superficie corporea, consente di valutare la rimozione delle lipoproteine ricche di trigliceridi: i soggetti che presentano una prolungata ipertrigliceridemia post-prandiale sono caratterizzati da una costellazione di situazioni potenzialmente aterogene e/o trombotiche come l'aumento dei chilomicroni e dei remnanti, l'aumento delle VLDL, la presenza di LDL piccole e dense, aumento della Lp(a), riduzione del colesterolo HDL e aumento degli esteri del colesterolo.^(11,12)

È ormai noto comunque che l'accumulo di tessuto adiposo viscerale è correlato ad un gruppo di alterazioni metaboliche diabetogene, aterogene, protrombotiche ed infiammatorie tipiche della sindrome metabolica e predittive di un aumentato rischio coronarico anche in assenza di iperglicemia, elevate LDL o ipertensione. Indagini epidemiologiche condotte da diversi gruppi hanno evidenziato che la simultanea presenza di un'elevata circonferenza vita e di alterati livelli di trigliceridi può rappresentare un primo importante approccio all'identificazione di un sottogruppo di individui ad alto rischio di sindrome metabolica, tanto da portare Després a descrivere questa condizione come "*hypertriglyceridemic waist*".⁽¹³⁾

Il *Baltimore Coronary Observational Long Term Study* ha evidenziato un rischio coronarico importante per valori considerati normali, e l'*American Heart Association* ha pubblicato delle Linee Guida per i livelli di trigliceridi ed il rischio correlato avendo come riferimento il valore rilevato dopo un digiuno di 12-14 ore, non essendo ancora noto il rapporto con i livelli post-prandiali come invece già ampiamente dimostrato per la glicemia post-prandiale [TABELLA 1].

Tabella 1. Livelli di Trigliceridi plasmatici a digiuno e rischio correlato

Livelli di trigliceridi plasmatici a digiuno e rischio correlato	
< 150	Quantità normale, rischio molto basso
150 - 199	Borderline alto
200 - 499	Alto
> 500	Rischio elevato

CLASSIFICAZIONE E CLINICA

A livello internazionale nella trattazione delle iperlipemie è comune fare riferimento alla classificazione fenotipica di Fredrickson, riconosciuta dall'OMS nel 1970 [TABELLA 2].

Tabella 2. Classificazione fenotipica

FENOTIPO	LIPOPROTEINE	ELETTROFORESI	LIPIDI
I	Chilomicroni	Iperchilomicronemia	Trigliceridi
IIa	LDL	Iper-beta lipoproteina	Colesterolo
IIb	VLDL e LDL	Iper-prebeta, iper-beta	Trigliceridi e colesterolo
III	Beta- VLDL	Iper-beta (larga banda)	Trigliceridi e colesterolo
IV	VLDL	Iper-prebeta lipoproteina	Trigliceridi
V	Chilomicroni e VLDL	Iperchilomicroni, iper-prebeta	Trigliceridi

Altre classificazioni sono state proposte soprattutto in riferimento all'espressione fenotipica [TABELLA 3] ed al quadro clinico [TABELLA 4], sintetizzate nella [TABELLA 5] e da cui è possibile individuare queste principali sindromi cliniche caratterizzate da un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi.

Tabella 3. Classificazione genico-metabolica.

IPERLIPEMIE PRIMARIE
• Iperlipemia familiare combinata
• Ipercolesterolemia familiare
• Ipertrigliceridemia familiare
• Sindrome chilomicronemica
• Accumulo di remnant
IPERLIPEMIE SECONDARIE
• Alimentare
• Secondarie ad altre patologie

Tabella 4. Classificazione terapeutica.

CLASSIFICAZIONE TERAPEUTICA
1) Ipercolesterolemie
2) Ipertrigliceridemie
3) Dislipidemie miste

Tabella 5. Relazione e sintesi tra le classificazioni.

FENOTIPICA	IIa , IIb	I, IV, V	III , IIb
Genetica	Ipercolesterolemia familiare Deficit apo B Ipercolesterolemia poligenica	Ipertrigliceridemia familiare Iperchilomicronemia familiare	Accumulo remnant Iperlipemia familiare combinata
Terapeutica	Ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia	Miste

IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE

Conseguenza di un disordine genetico non noto, a trasmissione autosomica dominante, relativamente frequente (1% della popolazione caucasica), si manifesta clinicamente con epatomegalia, xantomi eruttivi, lipemia retinica (aspetto rosato dei vasi retinici all'oftalmoscopia), maggiore incidenza di pancreatite, dubbia correlazione con lesioni endoteliali e maggiore rischio cardiovascolare.

Il meccanismo biochimico poggia sull'esaltata produzione epatica di trigliceridi non compensata dalla produzione di apo B e conseguente immissione in circolo di VLDL ricche in trigliceridi e ridotta clearance periferica. La concentrazione dei trigliceridi plasmatici varia da valori di poco superiori a 250 fino ad 800 mg/dl e si associa spesso a modesto aumento della colesterolemia con una buona percentuale di HDL. I valori di trigliceridi più bassi sono in genere associati ad obesità, prevalentemente viscerale, con insulino-resistenza e turbe più evidenti del metabolismo glucidico fino al diabete di tipo 2 conclamato ed ipertensione arteriosa.

Nel caso di un deficit genetico della lipoproteinlipasi, l'enzima che idrolizza i trigliceridi veicolati dalle VLDL e dai chilomicroni, i valori superano 1000 mg/dl e si presentano in giovane età con un quadro clinico più severo ed impegnativo dove oltre all'epatomegalia, alla lipemia retinica e agli xantomi eruttivi, sono presenti dolori addominali ricorrenti con diarrea e nausea ed un alto rischio di pancreatite acuta.

In questo caso particolare il trattamento dietetico prevede esclusivamente l'utilizzo di grassi a media catena (MCT) non veicolati dai chilomicroni bensì dall'albumina.

IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA

Caratterizzata dalla presenza nella stessa famiglia di ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia che possono interessare separatamente i diversi componenti e con estrema variabilità del fenotipo. Rara la presenza di xantomi o xantelasmi, facile la presenza dell'arco corneale, i segni biomorali compaiono generalmente nella 4° decade di vita. Molto frequente, si stima che ne risulti affetto almeno il 15% dei pazienti con storia di infarto del miocardio. La rara disbetalipoproteinemia familiare, in cui gli elevati livelli di trigliceridi e colesterolo si associano con anomalia elettroforetica della banda beta, si caratterizza per la presenza di xantomi palmari, xantomi tuberosi, xantomi tubero-eruttivi (gomiti, ginocchia, natiche) ed aumentato rischio di vasculopatie in particolare periferiche.

IPERTRIGLICERIDEMIE SECONDARIE

• Diabete mellito tipo 1

La carenza di insulina si accompagna alla riduzione dell'attività della LPL con aumento in circolo dei chilomicroni e alla mancata inibizione della lipolisi del tessuto adiposo. Le elevate concentrazioni plasmatiche di acidi grassi favoriscono a livello epatico la sintesi di VLDL. Pertanto l'ipertrigliceridemia con bassi livelli di colesterolo HDL è presente solo in caso di cattivo compenso metabolico ed è reversibile con il raggiungimento del compenso glicemico.

• Diabete mellito tipo 2

L'ipertrigliceridemia con bassi livelli di HDL può essere conseguenza dello scompenso metabolico oppure far parte della sindrome metabolica ed associarsi all'ipertensione e al sovrappeso con distribuzione viscerale dell'adipe. È difficile distinguere tra forma primitiva e forma secondaria per cui serve valutare la risposta allo stretto controllo metabolico cercando di migliorare il peso corporeo e prestando attenzione alla qualità dei nutrienti e all'esercizio fisico.

• Malattie renali

L'insufficienza renale è caratterizzata da molte alterazioni metaboliche tra cui l'ipertrigliceridemia in forma isolata od associata ad ipercolesterolemia. Anche in trattamento dialitico è presente un rallentamento del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi probabilmente per la presenza di un inibitore della lipasi lipoproteica. Nel trapianto renale l'alterazione del metabolismo lipidico rientra nella norma se è ripristinata la funzione renale mentre persiste in presenza di una riduzione del filtrato o in relazione alla terapia immunosoppressiva con ciclosporina che determina un aumento di Lp(a).

Il trattamento dietetico è particolarmente difficile per la necessità di un elevato apporto calorico per mantenere il bilancio azotato e l'interferenza di farmaci come diuretici, steroidi, betabloccanti.

• Obesità

Eccessivo introito calorico e sedentarietà possono produrre ipertrigliceridemia secondaria, reversibile con la modifica dello stile di vita e la normalizzazione del peso, ovvero associarsi con la distribuzione viscerale del

grasso e l'insulinoresistenza, all'ipertensione e a bassi livelli di HDL colesterolo.

- **Etilismo**

I livelli di trigliceridi circolanti sono in genere correlati e dose-dipendenti al consumo di alcool per l'aumentata sintesi di VLDL, per l'ossidazione dell'alcol e per la riduzione dell'attività lipoproteinlipasica.

- **Glicogenosi di tipo 1**

La difficoltà di utilizzare il glicogeno come fonte energetica determina una massiccia liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo che determinano un aumento della sintesi epatica di VLDL.

- **Lipodistrofie**

Patologia rara caratterizzata da ridotta attività lipasica del tessuto adiposo ed aumento della sintesi di VLDL.

- **Iperuricemia**

Frequente l'associazione con l'ipertrigliceridemia in condizioni predisponenti comuni come l'obesità o il consumo di alcool.

- **Ipertrigliceridemie di origine alimentare**

Facilmente evidenziabile con una attenta anamnesi alimentare per eccessivo introito calorico e/o di carboidrati e/o di bevande alcoliche, in misura minore dei grassi.

- **Ipertrigliceridemie iatrogeniche**

Diuretici tiazidici, clortalidone, betabloccanti, corticosteroidi, retinoidi utilizzati ad alte dosi nella terapia della psoriasi ed anticongestionali. In questo caso particolare gli estrogeni rallentano il catabolismo dei trigliceridi inibendo la lipasi lipoproteica, mentre la componente progestinica, in relazione al rapporto con gli estrogeni, ne controbilancia l'azione.

INDIRIZZI DIETETICI

La prima misura nella correzione dell'ipertrigliceridemia non può non essere dunque che comportamentale. Sono da ridurre soprattutto le calorie totali quando bisogna controllare il peso corporeo, prestare attenzione alla quantità e alla qualità dei grassi alimentari, ridurre gli zuccheri semplici ed abolire l'alcol.

Indicazioni in linea con una corretta alimentazione, in controtendenza con una razione energetica largamente eccedente i fabbisogni, squilibrata nella qualità per eccesso di grassi saturi, zuccheri semplici ed alcol e progressiva riduzione di carboidrati complessi ed ortaggi. I consumi alimentari degli italiani nei dati Ismea, elaborati dalla Confederazione Italiana Agricoltori, mostrano nel primo semestre 2008 un aumento di derivati del latte e bevande alcoliche e un'importante riduzione di cereali e derivati, ortaggi, frutta ed olio d'oliva. Ritornare alla dieta mediterranea, riprendere le tradizioni culturali e svolgere un'educazione informata e, piuttosto che imporre modelli alimentari razionali ma precostituiti, ricercare una via condivisibile e che possa essere mantenuta nel tempo. Ci limiteremo pertanto ad individuare delle Linee Guida. Un apporto calorico eccessivo e quindi un'esagerata disponibilità di substrati energetici, siano essi glucidi, proteine o grassi, favorisce la comparsa di iperlipemia, in prevalenza di trigliceridi, per l'aumento della sintesi epatica di VLDL.

La sintesi epatica dei trigliceridi è regolata dal flusso del substrato e in particolare dalla disponibilità di acidi grassi liberi, dallo stato energetico e dal livello del glicogeno epatico, dallo stato ormonale soprattutto nel bilancio tra i livelli di insulina e glucagone. Pertanto non è sorprendente che l'obesità, l'eccessivo consumo di zuccheri semplici e di grassi saturi, il consumo di alcool e intolleranza al glucosio o diabete mellito siano associati all'ipertrigliceridemia. In soggetti in sovrappeso un corretto programma dietetico, che consenta la riduzione del peso corporeo, favorisce il miglioramento e spesso la normalizzazione dei parametri alterati. Gli obiettivi del miglioramento dei parametri biochimici e di un peso ragionevole che possa essere mantenuto nel tempo vanno condivisi con il paziente, motivati e sostenuti nella fase dell'azione. Vanno escluse tassativamente le bevande zuccherate perché apportano calorie vuote senza nutrienti sotto forma di zuccheri semplici come il saccarosio o addirittura il glucosio, facilmente assorbibili in un mezzo liquido con un impatto metabolico veloce ed importante sulla secrezione insulinica e sulla sintesi dei trigliceridi. Moderare l'assunzione di alimenti contenenti zucchero o fruttosio e contenere il consumo di frutta a 2 porzioni al giorno (150 g netto a pasto). I dolci forniscono in genere elevate quantità di zuccheri semplici per cui il loro consumo deve essere contenuto e preferibilmente inserito nel contesto di un pasto misto e in un opportuno scambio, a seconda del dolce, con gli altri alimenti che nella razione quotidiana apportano zuccheri semplici: latte e frutta. È meglio evitare i dolci di preparazione industriale che oltre a zuccheri semplici contengono uova, cacao, burro, strutto o altri grassi di pasticceria, tra cui la fanno da padrone l'olio di

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

palmisti e di cocco, e rivolgersi, sempre con moderazione, a dolci casalinghi tipo torta margherita o crostate. L'elevato consumo di zuccheri semplici determina un aumento dei trigliceridi plasmatici che non si verifica impiegando carboidrati complessi con un adeguato contenuto in fibre idrosolubili.⁽¹⁵⁾

L'introduzione di fibra con gli alimenti è stata messa in relazione alla riduzione del rischio per le malattie cronicodegenerative, dai tumori del colon retto, al diabete, alle malattie cardiovascolari, in parte per una riduzione dei livelli dei lipidi plasmatici. Le principali raccomandazioni considerano ottimali per un soggetto adulto un consumo globale di 30 g di fibra alimentare con un rapporto insolubili/solubili di 3:1. Tali consumi vengono difficilmente raggiunti dalla popolazione che accorda scarsa preferenza agli alimenti integrali o particolarmente ricchi in fibra; pertanto, in considerazione del fatto che l'effetto metabolico è essenzialmente dovuto alla frazione idrosolubile, che forma soluzioni viscose rallentando l'assorbimento dei glucidi, riducendo l'indice glicemico degli alimenti e di conseguenza il picco glicemico postprandiale e la secrezione insulinica, potrebbe essere sufficiente l'assunzione di 10 g. di fibra solubile al giorno attraverso un scelta degli alimenti che ne sono particolarmente ricchi (TABELLA 6) e di quelli a più basso indice glicemico (TABELLA 7).

Tabella 6. Contenuto in fibra totale, solubile e insolubile (g/100 g parte edibile).

Alimenti	Carboidrati	Fibra Totale	Solubile	Innsolubile
CEREALI E DERIVATI				
Orzo Perlato	70,5	9,24	4,41	4,83
Fiocchi d'avena	72,8	8,29	3,30	4,99
Farro	67,1	6,27	1	5,75
Biscotti integrali	70,8	6,01	0,94	5,07
Crackers con crusca	-	7,07	0,83	6,24
Biscotti con crusca	-	5,21	0,81	4,40
LEGUMI FRESCHI E SECCHI				
Fave secche crude	54,8	21,10	1,10	20
Lenticchie secche crude	51,1	13,83	0,92	12,91
Fagiolini freschi	2,4	2,93	0,86	2,07
Ceci secchi crudi	46,9	13,23	0,78	12,45
Fave fresche	4,5	4,97	0,52	4,45
Piselli freschi crudi	6,5	6,25	0,45	5,80
Fagioli borlotti secchi crudi	47,7	15,80	0,36	15,44
VERDURE ED ORTAGGI				
Carciofi cotti	2,5	7,85	4,68	3,71
Melanzane cotte	2,6	3,50	1,19	2,31
Cicoria da campo	0,7	3,55	1,12	2,43
Cavolini di Bruxelles cotti	4,2	5,04	0,74	2,30
Cavolfiore cotto	2,7	2,39	0,71	1,68
Radicchio rosso	1,6	2,96	0,59	2,37
Broccoli	3,1	3,11	0,57	2,54
Barbabietole rosse	4	2,59	0,54	2,05
Asparagi da campo	3,3	2006	0,49	1,57
Peperoni	4,2	1,90	0,43	1,47
Spinaci	2,9	2,06	0,42	1,64
Carote	7,6	3,11	0,41	2,70
Zucchine	1,4	1,33	0,35	0,98
Finocchio	1	2,22	0,25	1,97
Pomodori da insalata	2,8	1,01	0,24	0,77
Cetrioli	1,8	0,75	0,21	0,54
Bieta cotta	2,8	1,57	0,20	1,37
Cipolle	5,7	1,04	0,16	0,88
Lattuga	2,2	1,46	0,13	1,33

Tabella 6. Contenuto in fibra totale, solubile e insolubile (g/100g parte edibile) - Fonte : Tabelle di Composizione degli Alimenti INRAN 2000 (continua)

Alimenti	Carboidrati	Fibra Totale	Solubile	Insolubile
FRUTTA FRESCA E SECCA				
Pesche	6,1	1,92	0,78	1,14
Kiwi	9	2,21	0,78	1,43
Mele	13,7	2,57	0,73	1,84
Albicocche	6,8	1,54	0,71	0,83
Mandarini	17,6	1,70	0,67	1,03
Prugne rosse	10,5	1,58	0,67	0,91
Fichi freschi	11,2	2,01	0,63	1,38
Banane	15,4	1,81	0,62	1,19
Pere senza buccia	8,8	2,87	0,62	2,25
Arance	7,08	1,60	0,60	1
Castagne	33,1	7,30	0,57	6,73
Pompelmo	6,2	1,60	0,4	1,06
Ciliegie	9	1,29	0,49	0,80
Nespole	6,1	2,06	0,49	1,57
Fragole	5,3	1,58	0,45	1,13
Melagrane	15,9	2,24	0,26	1,98
Uva nera	15,6	1,58	0,25	1,33
Ananas	10	0,98	0,15	0,83
Fichi d'india	13	5	0,13	4,87
Kaki	16	2,3	0,10	2,43
Cocomero	3,7	0,22	0,02	0,20

Tabella 7. Indice glicemico degli alimenti per pari quantità di carboidrati in riferimento a 100 del pane comune - Modificato da: International Table of Glycemic Index, 2002.

Bassissimo < 40
Yogurt scremato, Fagioli rossi, Ciliegie, Orzo, Pompelmo, Lenticchie rosse, Latte intero, Aglio, Cipolla, Ortaggi verdi, Zucchine, Melanzane, Arance, Agrumi, Albicocca, Arachidi, Funghi, Lattuga, Mandorle, Noci, Pinoli, Soia, Cioccolato al 70%, Ceci, Fagiolini verdi, Latte di soia, Piselli secchi, Fichi, Fagioli marroni, Farro.
Basso 40 - 80
Fagioli secchi comuni, Fagioli neri, Lenticchie comuni, Lenticchie Verdi, Fagiolo, Piselli, Latte scremato, Fettuccine, Segale, Vermicelli, Yogurt intero, Pere, Spaghetti, Mela, Polpa di pomodoro, Pane d'Orzo, Ravioli, Pesca, Maccheroni, Linguine, Fette biscottate, Uva, Ananas, Cioccolato, Pane di segale, Kiwi, Patate dolci, Banana, Grano Saraceno, Spaghetti, Riso integrale, Mango, Patate comuni bollite, Pizza Margherita, Mais, Cereali integrali, Fragole, Pane integrale, Pasta integrale, Cous cous, Melone, Cocomero, Castagne
Medio 80 -100
Uva sultanina, Riso integrale, Riso Bianco, Pizza al formaggio, Gelato, Biscotto di pastafrolla, Uva passa, Saccarosio, Zucchero di canna, Patate al vapore, Semolino, Gnocchi, Cornetti, Nocciole, Pane integrale, Purè di patate, Carote
Alto > 100
Crackers, Miele, Patate fritte, Patate al microonde, Zucca, Wafers, Gallette colazione, Cornflakes, Patate al forno, Riso Pairboled basso amido, Riso bianco basso amido, Riso soffiato, Pane di frumento senza glutine, Glucosio, Maltodestrine, Maltosio

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

L'assunzione totale dei grassi può essere mantenuta, nella maggior parte dei casi, al 30% delle calorie totali, prevedendo una riduzione dei saturi al 7-8% ⁽¹⁶⁾ e la loro sostituzione con acidi grassi monoinsaturi derivati principalmente dall'olio d'oliva, che sono in grado di controllare l'assetto lipidico riducendo il colesterolo, le LDL e i trigliceridi, oltre che a mantenere la palatabilità della dieta e la sensazione di sazietà. ⁽¹⁷⁾

La distinzione tra animale e vegetale è ormai tramontata da tempo e il sinonimo animale = saturo non è più sostenibile: burro, strutto, lardo, panna di origine animale e olio di palmisti e di cocco sono ugualmente ricchi di acidi grassi saturi, così come i grassi del pesce, del pollo e del suino e gli oli di oliva, di soia, mais e arachidi contengono acidi grassi polinsaturi. I bassi livelli ematici di trigliceridi e colesterolo e la ridotta mortalità per malattie cardiovascolari in quelle popolazioni con maggiore consumo di pesce ha posto l'attenzione sugli acidi grassi della serie ω -3. ^(18,19) EPA e DHA sono risultati capaci di ridurre i livelli di pressione arteriosa, l'adesività piastrinica e la produzione di trombossano A2, i livelli di fibrinogeno e la viscosità ematica, l'adesione e la migrazione dei monociti. ⁽²⁰⁻²²⁾

Ma la loro azione si esplica prevalentemente sul metabolismo lipidico e significativamente sui livelli di trigliceridi attraverso una riduzione della loro sintesi epatica con un effetto positivo anche sui livelli post-prandiali. ⁽²³⁾ L'attività è legata ad una ridotta produzione di apolipoproteina B con conseguente ridotta immissione in circolo di trigliceridi, cui si associa un'umentata rimozione per un incremento dell'attività della lipasi lipoproteica, enzima localizzato a livello dell'endotelio vascolare. ⁽²⁴⁾

Nello studio di revisione dei dati della letteratura pubblicato da Harris ⁽²⁵⁾ l'effetto più evidente degli acidi grassi ω -3 è dato da una riduzione dei trigliceridi che assume particolare rilevanza nei soggetti con ipertrigliceridemia isolata o nei casi in cui si associa ad un aumento della colesterolemia LDL. È interessante inoltre la segnalazione di alcuni casi di pazienti con ipertrigliceridemia grave associata a ricorrenti episodi di pancreatite acuta, nei quali la terapia con acidi grassi ω -3 ha permesso una significativa riduzione della trigliceridemia e una riduzione delle recidive di pancreatite. ⁽²⁶⁾

È indubbio, da convincenti dimostrazioni epidemiologiche, che un consumo abituale di pesce per 3 porzioni settimanali sia vantaggioso e raccomandabile per il trattamento dell'ipertrigliceridemia. ⁽²⁷⁾ La TABELLA 8 riporta in quantità decrescente la concentrazione di ω -3 come somma di EPA e DHA in diverse specie di pesce.

Tabella 8. Contenuto in acidi grassi della serie ω -3 (g/100 g di parte edibile).

Tonno fresco	2,95	Salmone affumicato	0,78
Aringa	2,10	Aragosta	0,69
Salmone fresco	2,08	Orata filetti	0,67
Sgombro o Maccarelli	1,99	Trota	0,65
Sarda fresca	1,67	Trota d'allevamento - Sogliola	0,54
Orata d'allevamento	1,41	Polpo - Calamaro	0,40
Sardine sott'olio	1,27	Cozza	0,38
Spigola d'allevamento	1,26	Gamberi surgelati e sgusciati	0,34
Tonno in salamoia	1,22	Occhiata	0,20
Storione	1,02	Tonno sott'olio	0,10
Sarde in salamoia	0,85	Merluzzo - Mormora	0,11
Sardine fresche	0,80	Pagello	0,07
Acciughe	0,79	Sarago	0,05

Fonte: Tabelle di Composizione degli Alimenti INRAN 2000.

La niacina o acido nicotinico, vitamina idrosolubile impiegata da oltre 50 anni nel trattamento dell'ipertrigliceridemia, per quanto limitato dagli effetti collaterali, ha mostrato oltre ad una azione sui lipidi plasmatici un aumento del tasso di sopravvivenza. ⁽²⁸⁾ Il trattamento a base di acido nicotinico riduce il rischio di morte e di eventi cardiovascolari e rallenta la progressione o promuove la regressione di lesioni aterosclerotiche. Il "Coronary Drug Project", uno studio durato 5 anni e completato nel 1975, ha evidenziato riduzione degli IMA ricorrenti non fatali. L'acido nicotinico inibisce il rilascio degli acidi lipidici liberi riducendo i livelli di LDL e trigliceridi ed innalza la concentrazione di HDL soprattutto della sottofrazione HDL2.

I livelli di assunzione raccomandati di niacina (riportati nella TABELLA 9) sono assicurati da una dieta varia ed equilibrata. Una carenza marginale può comparire in gravidanza, durante l'allattamento, in soggetti con deficit proteici o l'uso di contraccettivi orali e determina problemi digestivi ed affaticamento.

La copertura dei fabbisogni potrebbe comunque, attraverso le attività NAD e NADP correlate, mantenere un'attività ottimale del metabolismo dei lipidi plasmatici e delle loro frazioni. Le fonti alimentari (TABELLA 10) sono prevalentemente gli alimenti di origine animale, frutta secca e legumi; latte e verdure a foglia verde ne contengono in quantità minori, mentre nei cereali la niacina è presente in gran parte sotto forma di un glicoside biologicamente non disponibile.

Tabella 9. Livelli di assunzione raccomandati di niacina.

Categoria	mg/die
Lattanti	5
Bambini	9-13
Adolescenti	13-15
Donne	14
Uomini	18
Gravidanza	14
Allattamento	16

Fonte: Tabelle di Composizione degli Alimenti INRAN 2000.

Tabella 10. Contenuto in niacina in alcuni alimenti.

Contenuto in Niacina	mg/100 g di alimento
Cereali, Alici sott'olio.	20 - 40
Fegato di ovino, suino, tacchino, bovino, Pollo arrosto, Pesce spada, Acciughe, Tonno sott'olio, Funghi secchi, The istantaneo in polvere.	16 - 10
Fesa di tacchino, Vitellone magro, Coniglio, Pollo (coscia), Agnello, Bovino adulto, Prosciutto cotto, Tonno, Salmone, Triglia, Sgombro, Quaglia, Salvia fresca.	9 - 6
Costine di maiale, Prosciutto crudo, Tacchino, Cavallo, Capretto, Cotechino, Sogliola, Salmone affumicato, Grissini, Fette biscottate, Pane di tipo 0, Riso, Mandorle, Funghi porcini, Lenticchie.	5 - 6
Gambero, Calamaro, Polpo, Vongole, Cernia, Cozze, Seppie, Gamberetti, Caciocavallo, Pasta di semola, Fagioli freschi e secchi, Piselli, Nocciole, Ceci, Broccoletti di rapa, Castagne, Patate, Carciofi, Carote, Fave, Peperoni gialli, Pesche, Fagiolini, Capperi, Zucchine, Aglio, Fiori di zucca, Banane, Melanzane, Finocchi, Broccoli, Zucca gialla, Albicocche, Lamponi, Cacao amaro, Cavolfiore.	2 - 1
Pomodori da insalata, Ananas, Peperoni verdi, Fichi d'india, Mirtilli, Prugne, Fragole, Mandarini, Radicchio verde, Kiwi, Barbabietole rosse, Rucola, Arance, Lattuga, Pompelmo, Melone, Limoni, Uva, Nespole, Cocomero, Pere, Ciliegie, Cetrioli, Gorgonzola, Mozzarella, Grana, Latte vaccino, Latte di capra, Yogurt, Parmigiano, Provolone, Fontina, Ricotta di pecora, Caciotta toscana, Pecorino, Olio d'oliva, Olio di semi vari, The.	0

Fonte: Tabelle di Composizione degli Alimenti INRAN 2000.

Il consumo di bevande alcoliche va abolito nelle forme più gravi di ipertrigliceridemia, soprattutto in pazienti con storia di epatopatia o pancreatite, e scoraggiato nelle forme più lievi in quanto l'alcool, a parte l'effetto indiretto per il contenuto calorico, stimola la sintesi di trigliceridi e la secrezione di VLDL e ne limita la rimozione.^(29,30) Allo stesso modo vanno evitati pasti eccezionali, anche se occasionali, perché in individui predisposti, specie se associati al consumo di alcool, possono innalzare considerevolmente il livello dei trigliceridi e il rischio di pancreatite.

L'ultima considerazione, infine, prima di assegnare il paziente ad un trattamento farmacologico. Un giudizio sui risultati della dietoterapia va espresso dopo almeno 6 mesi, in presenza di sufficiente certezza di adesione, e soprattutto l'intervento farmacologico non deve corrispondere alla sospensione del trattamento dietetico né ad un calo di tensione sulla sorveglianza nutrizionale. Ciò consentirà di poter mantenere nel tempo la normalizzazione dei livelli plasmatici con la minore posologia possibile del farmaco ed evitare o limitare gli effetti collaterali insiti nella maggior parte delle molecole ad azione ipolipemizzante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503
- 2) Shekelle RB, Stamler J: Dietary cholesterol and ischemic heart disease. *Lancet* 1989; i:1177-8
- 3) Simons LA, Dwyer D et al: Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 1987; 65: 181-9
- 4) Groot PHE, Van Stipouot WAHJ et al: Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1991; 11: 653-62
- 5) Nordestgaard BG et al: Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA* 2007; 298: 299-308
- 6) Cohn JS, McNamara J R et al: Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* 1988; 29: 469-79
- 7) Kashyap ML, Barnhart RL et al: Alimentary lipemia: Plasma high density lipoproteins and apolipoproteins C-II and C-III in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 233-43
- 8) Olefsky JM, Crapo P, Reaven GM: Postprandial plasma triglyceride and cholesterol response to a low fat meal. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 535-9
- 9) Weintraub MS, Zechner R et al: Dietary polyunsaturated fats of the n-6 and n-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. Chronic and acute effects off at saturation on postprandial lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1988; 82: 1884-93
- 10) Harris WS, Connor WE et al: Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988; 29: 1451-60
- 11) Barbagallo CM, Aversa MR, et al: Lipid and apoprotein behaviour after oral fat load in hypertriglyceridemia. *Diabète & Métabolisme*, 1991; 17: 512-519
- 12) Barbagallo CM, Aversa MR, et al: Post-prandial triglyceride response in hypertriglyceridemia in the elderly. *Arch Gerontol. Geriatr*, 1991, suppl 2: 235-240
- 13) Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Després JP.: Hypertriglyceridemic waist: A useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol.* 2007; 23 Suppl B: 23-31.
- 14) Robert C. Oh e coll. Management of Hypertriglyceridemia. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1365-71
- 15) Ginsberg HN, Le NA et al: Effect of high carbohydrate diet on apoprotein B catabolism in man. *Metabolism* 1981; 30: 347-53
- 16) Schaefer EJ: Effects of dietary fatty acids on lipoproteins and cardiovascular disease risk: summary. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl 5): 1655S-1656
- 17) Elvevoll EO et al: Some possible effects of dietary monounsaturated fatty acids on cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1990; 81: 71-4
- 18) Bang HO, Dyerberg J: Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic West-coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192: 85-94
- 19) Hirai A et al: Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet* 1980; 2: 1132-3
- 20) Zhu BQ, Parmley WW: Modification of experimental and clinical atherosclerosis by dietary fish oil. *Am Heart J* 1990; 119: 168-78
- 21) Haglund O, Mehta JL et al: Effects of fish oil on some parameters of fibrinolysis and lipoprotein(a) in healthy subjects. *Am J Cardiology* 1994; 74: 189-91
- 22) Israel DH, Gorlin R: Fish oils in the prevention of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 174-85
- 23) Klor HU et al: Nutrition and cardiovascular disease. *Eur J Med Res* 1997; 2 (6): 243-57
- 24) Schmidt EB, Dyerberg J: Omega-3 fatty acids. Current status in cardiovascular medicine. *Drugs* 1994; 47 (3): 405-24
- 25) Harris WS.: Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J. Lipid Res.* 1989; 30: 785-807
- 26) Onkiahong M., Nordoy A.: Fish, tran og hyperlipemi. *Tidsskr Nor Laegeforen* 11: 1986; 912-913
- 27) Phillipson BE et al: Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1260-6
- 28) Kanner PL, Berge KG et al: Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1968; 8: 1245-55
- 29) Study Group of the European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988; 9: 571-600
- 30) Ginsberg H, Olefsky J et al: Moderate ethanol ingestion and plasma triglyceride levels: a study in normal and hypertriglyceridemic persons. *Ann Intern Med* 1974; 80: 143

Trattamento dietetico delle alterazioni metaboliche associate alle dislipidemie

C. Lesi, L. Valeriani, L. Zoni, L. Andrini, E. Giaquinto, M.T. Fabozzi
U.O.C. di Dietologia e Nutrizione Clinica, AUSL di Bologna

L'alterazione del profilo lipidico di un paziente può avere sia uno spiccato carattere ereditario che essere associato a differenti alterazioni metaboliche come avviene nella sindrome metabolica. In questa sindrome il cardine terapeutico rimane il calo ponderale volto a ridurre la componente adiposa viscerale e i conseguenti fenomeni di iperinsulinismo e insulino-resistenza. Quindi ad una dietoterapia eminentemente ipocalorica andranno affiancati consigli dietetici mirati di volta in volta a correggere le alterazioni metaboliche più importanti eventualmente concomitanti rappresentate dall'obesità, dall'ipertensione, dal diabete mellito o dalla ridotta tolleranza glucidica e dall'iperuricemia.

DIETOTERAPIA DELL'OBESITÀ

L'obesità è un rilevante fattore di rischio per diverse patologie invalidanti; il suo trattamento deve mirare al miglioramento della salute, della qualità della vita e possedere risvolti positivi anche a livello sociale ed economico. A livello ambulatoriale si nota generalmente che la percentuale di soggetti con problemi di peso al primo approccio dietetico è inferiore a quella di coloro che hanno già fatto diversi tentativi. Buona parte di queste persone perciò sono già in possesso di uno schema dietetico, ma non riescono a riprenderlo senza un supporto esterno. Molti hanno vissuto o pensano di vivere la dieta come periodo di restrizione alimentare con notevole sofferenza psicologica e un nuovo approccio dietoterapeutico potrebbe essere sì quello definitivo ma anche dimostrarsi un ulteriore ed ennesimo fallimento. La persona obesa, indipendentemente dall'eziologia e dal grado di severità della patologia, necessita di un [approccio olistico](#), permettendo al terapeuta una migliore conoscenza dell'individuo a livello psico-comportamentale e del suo contesto sociale così da ottenere una diminuzione ponderale non fine a sé stessa ma nell'ambito di un cambiamento dello stile di vita della persona. Indipendentemente da quale sarà il nostro intervento e al fine di stabilire un programma di dietoterapia *ad hoc* per il paziente, il primo approccio deve avvenire attraverso una attenta anamnesi clinica da parte del medico e una valutazione nutrizionale-comportamentale a cura del dietista. Un corretto "counselling" alimentare prende in considerazione l'intake medio giornaliero, l'orario dei pasti, la distribuzione degli alimenti durante la giornata e nelle ore notturne, eventuali disturbi del comportamento alimentare e per ultimo, ma non meno importante, il grado di motivazione inerente al cambiamento dello stile di vita: in sua mancanza è inutile e vano impostare qualsiasi percorso dietoterapeutico. ⁽¹⁻²⁾ Dopo l'anamnesi, la valutazione dell'attività fisica, la rilevazione degli indici antropometrici minimi (peso attuale, peso abituale, andamento del peso nel corso degli anni, altezza, circonferenza vita), segue l'impostazione dello schema dietetico.

Il nuovo schema alimentare deve:

- 1) essere equilibrato sia per i macronutrienti che per i micronutrienti;
- 2) essere suddiviso in almeno 3 pasti e prevedere 2 spuntini se possibile;
- 3) ridurre l'apporto calorico del 10%-30% circa rispetto quello desunto dall'anamnesi alimentare a seconda che si tratti di soggetto in sovrappeso od obeso;
- 4) permettere una riduzione ponderale efficace in termini clinici, realistici e compatibili con il successivo mantenimento graduale del peso che deve essere:
 - ✓ Nel **sovrappeso (IMC 25-29,9)** del 5-10% da ottenere in circa 6 mesi
 - ✓ Nell'**obesità lieve (IMC 30-34,9)** e **media (IMC 35-39,9)** del 5-10% in 12 mesi
 - ✓ Nell'**obesità grave (IMC > 40)** del 10-15% in 12 mesi
- 5) essere costruito insieme al paziente nel rispetto delle diverse esigenze personali e professionali, delle condizioni economiche e delle tradizioni gastronomiche correggendo le abitudini alimentari errate;
- 6) essere affiancato da un aumento graduale e regolare dell'attività fisica, nei limiti delle proprie possibilità e patologie.

Le percentuali di calo ponderale sono puramente indicative perché risentono di variabili quali la gravità delle patologie associate, un intervento chirurgico programmato, soprattutto a livello osteoarticolare, percorsi di riabilitazione. Il coinvolgimento del paziente aiuta ad aumentarne la "compliance" e quindi i risultati. *Il paziente è il*

principale attore protagonista del nuovo stile di vita; dietista e medico sono collaboratori che aiutano nel percorso.

• **Diete fortemente ipocaloriche (very low calorie diets)**

Comprendono proposte dietetiche strettamente ipocaloriche (500-800 kcal/die) indicate per pazienti ad alto rischio con un indice di massa corporea (IMC) > 40. L'apporto proteico è compreso tra 35 e 60 g, i lipidi sono rappresentati da mono e polinsaturi e si deve prevedere una minima quantità di carboidrati preferibilmente complessi al fine di evitare la chetoacidosi. Tali schemi possono prevedere sia alimenti comuni che speciali preparazioni dell'industria farmaceutica, integrate o no con alimenti comuni. Diversi sono gli effetti collaterali quali: coledoliti, perdita di massa magra, chetosi, iperuricemia, emicrania, stipsi. In genere queste diete si attuano solo in regime di ricovero ospedaliero sotto stretto controllo medico e per un periodo inferiore a 16 settimane, con perdita ponderale settimanale di 1,5-2 kg. Sono però segnalati effetti positivi a livello respiratorio, della colesterolemia totale e sulle lipoproteine a bassa densità. È necessario un apporto idrico di almeno 2 litri/die di acqua o tisane non zuccherate e, in situazione di stipsi, l'integrazione di fibra.

• **Diete a basso contenuto calorico (low calorie diet)**

Sono rivolte a pazienti a ridotto dispendio energetico per deficit motori da situazioni di handicap fisici o psichici o a pazienti anziani o in presenza di importanti complicanze cardiache o respiratorie. Prevedono un apporto di 800-1200 kcal/die con assunzione proteica di 0,8-1,0 g/kg di peso e fibra alimentare da 20 a 30 grammi/die. Occorre prestare attenzione anche all'apporto idrico e al fabbisogno di sali minerali e vitamine. Le diete con apporto calorico < 1000 kcal/die si attuano solo in regime di ricovero ospedaliero sotto stretto controllo medico; quelle con apporto calorico > 1000 kcal/die possono essere seguite anche a domicilio con frequenti controlli medici.

• **Diete ipocaloriche**

Le diete ipocaloriche prevedono una riduzione di "intake" dal 10% al 30%, rispettano le indicazioni di un'alimentazione equilibrata coprendo il fabbisogno sia dei macronutrienti che di vitamine ed oligoelementi. La distribuzione delle calorie deve essere suddivisa su tre pasti principali eventualmente con due spuntini; questi ultimi possono aiutare ad arrivare con meno appetito al pasto successivo. Per quanto riguarda i [macronutrienti](#) le proteine devono ricoprire il fabbisogno di circa 1g/kg/peso ideale; sono da preferire i carboidrati complessi per il loro maggior effetto saziante e un più lento assorbimento e per i lipidi è opportuno scegliere quelli di origine vegetale, nello specifico olio di oliva extravergine oppure olii monoseme. È sempre necessaria l'assunzione di fibra sotto forma di legumi, verdura, frutta, prodotti integrali. Qualora vi sia intolleranza verso questi alimenti per la presenza di patologie intestinali o per l'abitudine ad un consumo limitato, ci si orienterà verso il consumo di fibre idrosolubili. Le preparazioni dei cibi prevedono metodi di cottura semplici e la palatabilità può essere migliorata con l'aggiunta di spezie, erbe aromatiche, aceto balsamico, etc. Anche la presentazione di un cibo e l'abbinamento di colori può influire sulla gradevolezza e l'accettabilità da parte di chi deve seguire uno schema dietetico. Saltuariamente possono essere inseriti anche piatti unici e della propria tradizione gastronomica, piccole porzioni di cioccolata o dolci semplici, in uno stile alimentare ragionato e in assenza di patologie correlate. Queste forme di concessione fanno parte di un "contratto terapeutico" con il paziente che in cambio si impegna al rispetto assoluto delle rimanenti indicazioni. Scopo della dietoterapia non è solo quello di perdere peso ma di apprendere un nuovo stile di vita gestendo con serenità e in modo corretto anche le occasioni conviviali. Per migliorare la *compliance* del paziente e la sua pratica attuazione, è utile che la dieta sia il più possibile variata, comprenda indicazioni volumetriche e sia costruita secondo le preferenze e le esigenze individuali. Occorre passare da un concetto di dieta come sola terapia ad uno educativo. La TABELLA 1 riassume le raccomandazioni di composizione nutrizionale adeguata in una dieta ipocalorica secondo le LIGIO '99, ovvero le Linee Guida Italiane Obesità a cura della Task Force Obesità Italia. ⁽³⁾

Tabella 1.

Nutrienti	Apporti raccomandati
Calorie	500-1000 kcal/die in meno rispetto l'introito consueto
Lipidi totali	30% delle calorie totali
Acidi grassi saturi	8-10% delle calorie totali ^(a)
Acidi grassi monoinsaturi	Fino al 15% delle calorie totali
Acidi grassi polinsaturi	Fino al 10% delle calorie totali
Colesterolo	< 300 mg/die
Proteine	15% delle calorie totali
Carboidrati	55% delle calorie totali
Cloruro di sodio	Circa 2,4 g di Na o 6 g di NaCl ^(b)
Calcio	1000-1500 mg/die ^(c)
Fibre	20-30 g die ^(c)

a. In soggetti con ipercolesterolemia i grassi saturi sono < al 7% e il colesterolo totale < 200 mg/die
b. Quantità ridotte in soggetti con ipertensione e ritenzione idrica
c. Ridotte e selezionate in particolari patologie gastrointestinali
d. Soprattutto per le donne a rischio di osteoporosi

• Terapia comportamentale e diario alimentare

Si è fatto cenno al cambiamento delle abitudini alimentari e dello stile di vita e quindi di consuetudini, ritmi, re-taggi, aspetti psicocomportamentali che influiscono sulle nostre scelte e sulle nostre emozioni; ma perché tutto questo avvenga la sola dieta non è sufficiente. La terapia comportamentale può aiutare il paziente a riflettere in modo più approfondito sulle proprie abitudini alimentari, i propri stati d'animo ed a correlarli fra di loro. Strumento essenziale è il diario alimentare, nel quale attraverso le cronache giornaliere, il soggetto evidenzia sì gli alimenti assunti ma soprattutto le situazioni e gli stati d'animo associati. Il paziente impara ad automonitorarsi con l'aiuto dei professionisti competenti, a conoscere le situazioni a rischio e a proporre strategie alternative piacevoli. Tutto questo necessita di tempo e costanza ma è l'unica modalità che può garantire risultati certi e a lungo termine.

DIETOTERAPIA DEL DIABETE

Il diabete è una malattia cronica – degenerativa caratterizzata da alterazioni del metabolismo glucidico, oltre che di quello lipidico e proteico. Qualunque sia la terapia farmacologica seguita, in presenza di diabete, sia di tipo I che di tipo II, l'alimentazione corretta è parte fondamentale del trattamento, mentre una dieta "disordinata-sbilanciata" non costante, rende impossibile il raggiungimento ed il mantenimento del compenso glico-metabolico oltre a quello del normale assetto lipidico.

L'eccesso di peso è il fattore di rischio modificabile più importante nello sviluppo di diabete di tipo 2. L'80-90% delle persone con diabete di tipo 2 è anche sovrappeso o obeso ed è stato dimostrato che la perdita di peso è un efficace strumento per ridurre la progressione di tale tipo di diabete nei soggetti obesi. Recentemente l'*American*

Diabetes Association (ADA) e *L'European Association For The Study Of Diabetes (EASD)* hanno raccomandato la riduzione del peso attraverso modificazioni dello stile di vita per prevenire o ritardare lo sviluppo del diabete di tipo 2. ⁽⁴⁾

Per ottenere questo obiettivo ponderale, nella maggior parte dei pazienti è sufficiente ridurre l'apporto calorico giornaliero di 500 kcal/die, riducendo il consumo di alimenti ad alta densità calorica e in particolare quelli ricchi in grassi e zuccheri semplici. Dopo anni di controversie oramai tutte le società scientifiche diabetologiche consigliano una dieta per il diabetico molto simile a quella di un paziente normale: [ricca in carboidrati e fibra, povera di grassi saturi e colesterolo con un apporto fisiologico di proteine](#). Quindi la dieta del soggetto diabetico non è più una lista di proibizioni e divieti e non deve prevedere più la sola esclusione dello zucchero e dolci e la sostanziale riduzione di pane, paste e altri carboidrati complessi. La drastica riduzione dei glucidi imposta in passato portava ad un maggiore apporto di lipidi con conseguente modifica dell'assetto lipidico e aumentato rischio aterogeno. Per i carboidrati è attualmente accettata una percentuale variabile fra il 45 e il 55% delle calorie totali, privilegiando alimenti a basso indice glicemico e ricchi in fibra vegetale come legumi, cereali integrali e frutta, mentre va fatta attenzione a quelli a più alto indice glicemico come riso e patate. Nel tempo anche gli zuccheri semplici sono stati concessi in modiche quantità all'interno di pasti misti in pazienti normopeso ben compensati (al massimo 50 g/die). Jenkins ⁽⁵⁾ sviluppò il concetto di indice glicemico (I.G.) per distinguere gli alimenti in base alla loro capacità di provocare un rialzo glicemico post-prandiale e cioè in base al rapporto fra risposta glicemica post-prandiale dell'alimento in esame e risposta glicemica di un alimento di riferimento (glucosio prima, pane poi). Ma molte variabili influenzano l'I.G.: lo stato di idratazione e la grandezza delle particelle del cibo; la forma, la cottura, il contenuto in fibre e le percentuali di proteine e lipidi presenti. All'interno di un pasto misto l'utilizzo di cibi a basso indice glicemico favorisce il controllo glicemico, ma esistono riserve sulla sua applicabilità dovute alla variabilità individuale ed alla variabilità fra individui diversi oltre all'appiattimento dei dati nell'ambito dei pasti misti. Il concetto di I.G. andrebbe esteso dal singolo alimento all'intero pasto. ⁽⁶⁾

Per quanto riguarda [l'apporto proteico](#) nel diabete senza nefropatia è consigliato un apporto proteico fisiologico pari a 1 g/kg/peso ideale (IBW), mentre in caso di nefropatia conclamata è utile ridurre gli apporti proteici a 0,8 g/kg/IBW - 0,6 g/kg/IBW, non scendendo mai sotto quest'ultima posologia. Le proteine devono essere di elevato valore biologico ed eventualmente possono essere utilizzati alimenti aproteici però poco graditi ai pazienti perché di scadente palatabilità. Nei pazienti con microalbuminuria i pareri sono contrastanti fra chi consiglia un apporto in linea con gli 0,8 g/kg/die di IBW e chi ritiene non vi siano evidenze scientifiche per imporre tale restrizione proteica. Venendo ora alla quota lipidica si ricorda che il soggetto diabetico è più predisposto all'aterosclerosi, quindi i suggerimenti dietetici in grado di ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione non diabetica sono ancora più importanti in quella diabetica. Nei soggetti sovrappeso l'apporto calorico dei lipidi deve essere al massimo pari al 25-30% dell'apporto totale. Molto importante è la qualità dei lipidi che il paziente diabetico deve assumere. [I grassi saturi e i grassi insaturi trans](#) non devono superare il 10%, meglio se l'8% delle calorie giornaliere totali. Questi sono contenuti soprattutto nei cibi come il latte e derivati, gli insaccati, i dolci, nelle margarine, negli snack e nelle merendine. L'apporto di monoinsaturi contenuti in particolare modo nell'olio di oliva deve essere pari al 10-15% del totale giornaliero. I polinsaturi (PUFA) non devono superare il 10% dell'energia totale dando la preferenza agli omega-3. Un eccessivo consumo di PUFA provoca facilmente la loro ossidazione diventando essi stessi aterogeni. Tale apporto si ottiene assumendo 3-4 porzioni a settimana di pesce preferibilmente azzurro e/o di acqua fredda. L'apporto di [colesterolo](#) non deve superare la soglia di 300 mg/die, riducibile in caso di elevati livelli di C-LDL. L'apporto ottimale di [fibre](#) è di 10-15 g ogni 1000 kcal, molto lontano dai consumi italiani standard (20 g/die). Sono da preferirsi le fibre idrosolubili (frutta, ortaggi, legumi) perché rallentano l'assorbimento degli zuccheri riducendo l'iperglicemia post-prandiale, inoltre favoriscono lo sviluppo del senso di sazietà. Il consumo di [alcol](#) favorisce il sovrappeso, l'ipertrigliceridemia, ostacola il compenso glicemico e della pressione arteriosa (PA). Può provocare gravi ipoglicemie se assunto lontano dai pasti in soggetti in terapia insulinica o con ipoglicemizzanti orali (IGO). Piccole quantità di alcol all'interno di pasti misti in soggetti normopeso ben compensati metabolicamente sono permesse e consigliate per il contenuto in sostanze ossidanti. Sono altresì da evitare se presenti ipertrigliceridemia, scompenso glicemico, sovrappeso e gravidanza. Non si prevedono fabbisogni aumentati per le vitamine ed i sali minerali. Le vitamine antiossidanti vanno consumate con regolarità (carotenoidi, vit. E e C) e va controllato l'apporto di sodio (< 6 g/die). Per quanto riguarda l'uso di dolcificanti si raccomanda di fare attenzione al fruttosio che può provocare rialzo dei trigliceridi. Sacarina, ciclamato, acesulfame e aspartame hanno elevato potere dolcificante non influenzando gli apporti calorici ed i livelli glicemici.

DIETOTERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa (di seguito ipertensione) può colpire persone di qualsiasi età e può essere causa di morte o di varie malattie quali l'infarto miocardico, lo scompenso cardiaco, l'ictus cerebrale, l'insufficienza renale, la cecità, etc. Gli italiani consumano troppo sale (10-14 g/die di cloruro di sodio) che può favorire la ritenzione di liquidi e l'insorgere dell'ipertensione arteriosa. Secondo l'INRAN è realistica la riduzione del 20% dei consumi della popolazione normale (ideale 6 g/die) "anche se non esiste alcun rischio nel mantenere un apporto di NaCl = 3 g/die (INRAN)".⁽⁷⁾Tra i fattori eziopatogenetici dell'ipertensione un ruolo predominante spetta alla alimentazione. In particolare, alcuni fattori sono importanti: peso corporeo, introito di sodio, uso di alcool, potassio, calcio e magnesio, lipidi. L'obesità è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione ed anche in età pediatrica la correlazione fra obesità e ipertensione è notevole. Una [distribuzione prevalente addominale del grasso corporeo](#) è predittiva di una maggiore incidenza di ipertensione e i soggetti obesi introducono, insieme a quote caloriche consistenti, anche più sodio. L'[iperinsulinemia e l'insulinoresistenza](#) sono implicate nella genesi dell'ipertensione arteriosa: infatti è l'aumento ponderale più che l'entità del peso in assoluto a determinare un aumento pressorio. Lo studio di Framingham⁽⁸⁾ ha dimostrato che un calo del 10% del peso corporeo diminuisce di 6,6 mmHg per gli uomini e di 4,5 mmHg per le donne la pressione arteriosa sistolica. I vantaggi pressori in corso di calo ponderale sono indipendenti dalla restrizione del sodio. Alcuni autori concludono che la riduzione del peso migliora i valori pressori più di qualsiasi altro fattore nutrizionale. Non va tralasciata l'importanza dell'attività fisica quotidiana che migliora la pressione arteriosa (P.A.). Il controllo del peso e un programma di attività fisica quotidiano va sempre consigliato al paziente iperteso. Vari studi hanno dimostrato una associazione diretta fra introiti di sodio e ipertensione, indipendentemente da altri fattori dietetici tant'è che la malattia è quasi sconosciuta in popolazioni che consumano meno di 1-2 g/die di sale come gli indiani dell'Amazzonia, i Boscimani e gli Esquimesi. La malattia ha invece un' elevata prevalenza nelle popolazioni che consumano abbondanti quantità di sodio come i giapponesi del nord (22 g/die).

Ma solo alcuni [soggetti sono sodio-sensibili](#) (30-50%) poiché non tutti i soggetti esposti a pari quantità di sodio manifestano ipertensione. Purtroppo non esistono caratteristiche per predire la sensibilità alla restrizione di sodio nel singolo individuo. Nei soggetti sodio-insensibili si osserva una minore efficacia ad eliminare sodio con le urine e quindi compare una espansione dei liquidi circolatori con conseguente aumento del sodio dentro le cellule, attivazione della pompa Na/K, maggiore contrazione delle fibre muscolari della parete vasale e aumento pressorio, aumento della attività del sistema nervoso simpatico (SNS) e alterazioni funzionali dei barocettori. Anche in questo caso un ruolo di rilievo spetta all'insulina e la sensibilità al sodio dipende dall'iperinsulinismo e dall'insulinoresistenza che sono presenti negli obesi viscerali ma anche in alcuni normopeso ipertesi. Anche [l'aumento del rapporto A.G. Polinsaturi/Saturi](#) si accompagna ad un miglioramento dei valori pressori. Gli [acidi grassi omega-3](#) influenzano la P.A. attivando le prostaglandine con effetto vasodilatatore oltre a modificare la permeabilità di membrana al passaggio degli ioni. Il dosaggio di omega-3 deve però essere elevato = 2 g/die pari a una porzione giornaliera di 200 g di pesce. Anche l'apporto di [Potassio](#) sembra influenzare l'ipertensione arteriosa. È stata dimostrata una correlazione inversa fra assunzione di potassio e livelli pressori. Tra i meccanismi possibili ricordiamo:

- ✓ aumento della diuresi di sodio;
- ✓ inibizione della secrezione di renina e aldosterone;
- ✓ vasodilatazione.

Però la supplementazione di potassio ha dato risultati non definitivi. Una dieta povera di calcio (< 500 mg) può favorire lo sviluppo di ipertensione e lo stesso dicasi per bassi apporti di magnesio (< 200 mg). Non esistono dati definitivi sulla entità della supplementazione di calcio, magnesio e potassio, mentre sembra ben stabilito che una loro carenza alimentare può aumentare il rischio di sviluppare tale patologia. Esiste anche una correlazione diretta fra introiti di etanolo e ipertensione e la sua limitazione favorisce il controllo pressorio per cui se ne consiglia un uso moderato.

Nella [pratica clinica quotidiana](#)⁽⁹⁾ ai pazienti ipertesi ed in sovrappeso va raccomandata la riduzione del peso corporeo. Ai pazienti ipertesi border-line va ridotta l'assunzione di sodio a < 87-130 mEq/die, riducibile a < 100 mEq/die negli ipertesi franchi (< 6 g di NaCl). Questi livelli di restrizione si ottengono eliminando il sale aggiunto sui cibi direttamente in tavola ed eliminando i cibi ricchi in sodio come ad es. gli alimenti conservati [TABELLA 2]. Vanno privilegiati alimenti freschi come i vegetali, i cereali integrali e i latticini magri; quest'ultimi hanno dimostrato proprietà antiipertensive probabilmente per la loro capacità di inibire l'enzima di conversione della angiotensina. Vanno effettuati interventi di educazione alimentare mirati a favorire la *compliance* dietetica e vanno suggeriti altri esaltatori di sapore e alimenti speciali a basso tenore di sodio.

Tabella 2. Alimenti conservati e trasformati ricchi di sale (fonte IRAN).

Alimenti	Pesi dell'unità di misura g	Contenuto per unità di misura	
		Sodio g	Sale g
Olive da tavola conservate	35 (5 olive)	0,46*	1,1
Verdure sott'aceto	60 (3 cucchiaini da tavola)	0,48*	1,2
Prosciutto crudo dolce	50 (3-4 fette medie)	1,29	3,2
Prosciutto cotto	50 (3-4 fette medie)	0,36	0,9
Salame Milano	50 (8-10 fette medie)	0,75	1,9
Mozzarella di mucca	100 (porzione)	0,20	0,5
Provolone	50 (porzione)	0,34	0,9
Formaggino	22 (1 unità)	0,22*	0,6
Parmigiano Grattugiato	10 (1 cucchiaino da tavola)	0,06	0,2
Tonno sott'olio (sgocciolato)	52 (1 scatola)	0,16	0,4
Tonno sott'olio a bassa percentuale di sale (sgocciolato)	52 (1 scatola)	0,05*	0,1
Patatine in sacchetto	25 (una confezione individuale)	0,27	0,7
Patatine in sacchetto a tenore ridotto di sale	25 (una confezione individuale)	0,09*	0,2

DIETOTERAPIA DELL'IPERURICEMIA

La gotta è una delle malattie reumatologiche più antiche e meglio conosciute. È caratterizzata da cronica iperuricemia (> 7,0 mg/dl negli uomini; > 6,0 mg/dl nelle donne), da ricorrenti attacchi di artrite acuta provocati dalla precipitazione di cristalli di urato mono-sodico nelle articolazioni, e dall'eventuale sviluppo in alcuni pazienti di tofi di acido urico, di artrite gottosa tofacea uratica e di nefropatia uratica. In passato sono state proposte numerose diete soprattutto con scopi terapeutici. Fra tutte ricordiamo quella del filosofo John Locke (1632-1704) che propose una dieta con modesto apporto di carne ma elevato in latte, prodotti lattiero-caseari ed erbe al fine di prevenire la gotta. Diversi studi trasversali hanno stabilito [un rapporto tra livelli sierici di acido urico e obesità](#), dimostrando che l'uricemia correla positivamente sia con il BMI che con il rapporto vita-fianchi, in particolare nel sesso femminile. L'iperuricemia inoltre correla positivamente con un numero di alterazioni caratteristiche della sindrome metabolica, iperinsulinemia (insulinoresistenza), ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, mentre la correlazione è negativa con il colesterolo HDL. Infine, anche in soggetti normopeso, la *clearance* dell'acido urico è stata correlata negativamente alla resistenza all'insulina. Sembra quindi corretto includere l'iperuricemia nella serie di anomalie proprie della sindrome metabolica. [I meccanismi con cui l'obesità influenza negativamente il metabolismo dell'acido urico sono in parte da ricercare nell'induzione di insulinoresistenza da parte dell'obesità stessa](#). Esi-

stono infatti prove del fatto che disturbi del metabolismo dei carboidrati, in virtù delle connessioni tra metabolismo purinico e glucidico, influenzano sia la sintesi che l'eliminazione renale dell'acido urico. Un primo contributo dell'insulinoresistenza all'iperuricemia deriva dalla stimolazione delle vie di utilizzo alternative del glucosio, in particolare quella che, attraverso lo shunt dei pentosi, porta alla formazione di fosforibosilpirofosfato (PRPP), metabolita chiave nella biosintesi purinica. Dall'osservazione sperimentale che la *clearance* dell'acido urico è negativamente correlata all'insulino-resistenza appare anche chiaro che gli effetti renali dell'insulino-resistenza giocano un ruolo importante nel determinismo dell'iperuricemia. Infatti il riassorbimento renale di acido urico è fortemente legato al riassorbimento del sodio. L'insulina possiede un ruolo fisiologico nel riassorbimento tubulare renale di sodio. L'[iperinsulinismo](#) caratteristico degli stati di insulino-resistenza mantiene questi effetti renali e condiziona quindi anche una diminuzione della *clearance* renale dell'acido urico. Nella terapia della iperuricemia la dieta in quanto tale ottiene risultati limitati ma può essere un valido coadiuvante della terapia farmacologica e anche la riduzione del peso corporeo permette di raggiungere miglioramenti dell'uricemia. ⁽¹⁰⁾ Sono da escludere dimagrimenti veloci ed il digiuno per evitare il catabolismo proteico e quindi l'innalzamento di valori uricemici. È dimostrato che le diete ricche di frutta, verdure e prodotti lattiero-caseari poveri di lipidi, come la "*Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH diet)*" riducono non solo l'ipertensione ma anche la frequenza dell'iperuricemia e della gotta. Molto spesso i pazienti pongono domande circa il ruolo delle modifiche dietetiche nella prevenzione e nella terapia della gotta. Sebbene negli ultimi 40 anni il ruolo delle norme dietetiche nella terapia della gotta sia stato sostituito dall'introduzione di farmaci efficaci nell'abbassare l'uricemia, di recente si è osservato un rinnovato interesse verso la dietoterapia ed il ruolo dell'eccessiva introduzione di purine e di alcol. Studi a breve termine hanno dimostrato che una dieta ricca di purine, effettuata da alcuni soggetti per 1-2 settimane, produce un lieve e transitorio aumento dell'uricemia (1-2 mg/dl). Al contrario una dieta iso-calorica ipopurinica assunta per 7-10 giorni riduce, seppur di poco, l'uricemia (1-2 mg/dl). Un altro studio ad ampio raggio che ha utilizzato i dati dal "*Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES - III)*" per gli anni 1988-1994 ha esaminato la correlazione esistente fra l'assunzione di alimenti ricchi di purine, proteine e prodotti lattiero-caseari ed i livelli di uricemia. Lo studio ha dimostrato che il consumo di notevoli quantità di carne e di pesce è associato a più alti livelli di uricemia, ma non di proteine. [Al contrario il consumo di prodotti lattiero-caseari è inversamente associato ai livelli sierici di uricemia.](#) ⁽¹¹⁾ [L'assunzione di cibi ricchi di purine, soprattutto carne, aumenta il rischio di ripetuti attacchi gottosi.](#) È interessante notare che il consumo di carne è anche stato collegato allo sviluppo delle malattie coronariche, al diabete mellito tipo 2, al cancro del colon e più di recente alla poliartrite infiammatoria compresa l'artrite reumatoide. Al contrario la c.d. dieta Mediterranea (*meno carne rossa, più pesce, abbondanza di cibi vegetali, di olio di oliva come principale fonte di grassi ed un moderato consumo di vino*) si associa con minore frequenza a queste malattie. Gli effetti della dieta mediterranea sull'incidenza dell'iperuricemia/gotta non sono ancora stati studiati. La dislipidemia tipo IV o ipertrigliceridemia è spesso presente (25-60%) nei gottosi. L'associazione è stata attribuita sia a cause genetiche che ambientali (dieta, obesità, assunzione di alcol e scarsa attività fisica). Dati recenti indicano che l'ipertrigliceridemia in pazienti gottosi fa spesso parte della sindrome metabolica (SM) e della sindrome da insulino-resistenza. La dieta innanzitutto deve controllare l'apporto calorico e ridurre l'introito di precursori purinici: l'assunzione media di tali sostanze è di 2 mg/Kg/die e contribuisce per il 30% all'uricemia totale, il resto è di produzione endogena. In passato si riteneva che fosse molto importante limitare l'apporto proteico, ma tale ipotesi si è rivelata errata, poiché nel gottoso le purine e l'acido urico derivano per lo più da un aumento della sintesi endogena. Invece ridurre drasticamente l'apporto proteico negativizza il bilancio azotato, abbassando nell'immediato i livelli sierici di acido urico, ma alla lunga questa restrizione risulta dannosa per l'organismo. [La quota proteica non deve superare 1 g/Kg/die, quella purinica i 200 mg/kg/die.](#) Altro aspetto importante nella dieta del gottoso è il [contenimento dei grassi](#) poiché da essi derivano i corpi chetonici: in particolare l'acido betaidrossibutirrico e l'acido acetoacetico, che inibiscono la secrezione di quote di acido urico. Oltre alle motivazioni di cui sopra, la riduzione dei grassi nella dieta ne ha un'altra: la maggior parte dei gottosi è in sovrappeso/obeso o con un quadro clinico riconducibile alla SM. Per quanto riguarda [la quota glucidica](#) essa non deve essere ridotta, a meno che non ci siano altre patologie metaboliche (ad es. diabete mellito). Mentre glucosio, galattosio e saccarosio non influenzano l'uricemia, essa è incrementata dagli zuccheri della frutta: fruttosio, sorbitolo e xilitolo. Nei soggetti [obesi con gotta](#) è necessario intraprendere un programma volto alla perdita di peso. Il calo ponderale deve essere graduale, altrimenti rapidi dimagrimenti provocano iperuricemia, diminuzione del pH urinario e conseguente formazione di calcolosi renale. È conosciuto da tempo il rapporto fra la gotta e l'eccessiva assunzione di alcol. Numerosi studi hanno evidenziato un più elevato consumo di alcol nei gottosi rispetto ai controlli sani. Non si conosce l'esatta incidenza dell'artrite gottosa indotta [dall'alcol](#), ma si stima che la metà dei gottosi assuma alcol in modo eccessivo. Il rischio di gotta è 2,5 volte più elevato fra gli uomini che consumano 50 g o più di alcol/die rispetto gli astemi, anche se un moderato consumo di vino (due bicchieri al giorno) non

sembra aumentare il rischio di gotta. Altra indicazione nella dieta del gottoso è la somministrazione di acido ascorbico: alcune evidenze scientifiche dimostrano che l'acido ascorbico contenuto negli agrumi è importante, a dosi di 4 g/die, poiché induce iperuricuria, con riduzione del livello di acido urico. Deve essere sempre associato un apporto idrico di almeno 1,5 litri di acqua al dì, altrimenti si facilita la formazione dei calcoli e dosi eccessive di vitamina C (> 4 g/die) nei pazienti con insufficienza renale favoriscono l'iperossaluria. Nel programma dietetico, infine, è importante ridurre gli alimenti che contengono metilxantine: caffè, the, cioccolato, perché interferiscono con i sistemi enzimatici, e incrementare l'introito di acqua, almeno 1,5-2 litri al dì. Tranne nei casi di scompenso cardiaco o di insufficienza renale con ritenzione idrica, l'acqua ha proprietà uricosuriche specie se oligominerale o medio-minerale di tipo bicarbonato-alcalina. In definitiva gli sforzi volti a limitare in modo notevole i cibi proteici non sono generalmente necessari poiché il loro effetto nel ridurre l'acido urico è relativamente insignificante rispetto a quello dei farmaci attualmente disponibili. Devono comunque essere esclusi gli alimenti a contenuto particolarmente elevato di purine (animelle di fegato, cuore, rene, molluschi, crostacei, acciughe, cervello, aringhe, salmone, sgombro, estratti di carne, legumi secchi), preferendo le proteine di origine vegetale; occorre limitare gli zuccheri semplici (miele, marmellate, frutta in genere, specie se secca, cachi, banane, fichi) e i grassi animali (lardo, trippa, strutto e burro) e l'alcool (vino, birra, alcol).⁽¹²⁾ In definitiva la dietoterapia offre una risposta positiva a tutte le più frequenti alterazioni metaboliche associate alle dislipidemie, che si incontrano nella pratica clinica. Occorre tenerne conto dandole l'importanza che merita accanto alla terapia farmacologica delle singole patologie prese in esame.

BIBLIOGRAFIA

1. Valeriani L., Andrini L., Santoro F., Migliozi M., Giaquinto E., Lesi C. L'obesità. In: "Dietetica e Nutrizione: Clinica-Terapia e Organizzazione". Il Pensiero scientifico Editore, Roma 2007.
2. Lesi C, Giaquinto E, Valeriani L, Zoni L. Diet prescription in obese patients. *Monaldi Arch Chest Dis*; 64: 42-44, 2005.
3. LIGIO '99 Linee Guida Italiane Obesità. Edizioni Pendragon, Bologna 1999.
4. Mann J.I. Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidence based review. *Nutr Rev*; 64: 422-427, 2006.
5. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*; 34: 362-6, 1981.
6. Wolever T.M.S. The glycemic index: flogging a dead horse? *Diabetes Care*; 20: 452-456, 1997.
7. Linee guida per una sana alimentazione INRAN, revisione 2003. www.inran.it
8. Kannel W., Brand N., Skinner J. et al. Relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. *Ann Intern Med* 68: 48, 1976.
9. Hermansen K. Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr*; 83: S113-S119, 2000.
10. Fam A.G. Gout excess calories, purines, and alcohol intake and beyond. Response to a urate lowering-diet. Editorial. *Journal Rheumatology*; 32: 773-777, 2005.
11. Choi H.K., Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein and dairy products and relationship to serum levels of uric acid. The Third National Health and Nutrition Examination Survey Arthritis. *Rheum*; 52: 283-9, 2005.
12. Giaquinto E., Fabbizi M.T., Valeriani L., Zoni L., Lesi C. La dietoterapia nella gotta: indicazioni e limiti. VI Corso di aggiornamento -Urgenze in Reumatologia-Artropatie da Cristalli. Bologna 8-9 Giugno 2006.

Schemi dietetici e alimenti per ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia

V. Lagattolla, A. Sturdà, C. Nitti, S. Giunta*, A.R. Sabbatini°, A. Caretto

U.O.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche e Nutrizione clinica, Ospedale "Perrino", Brindisi

*U.O.C. di Diabetologia, Malattie Endocrine e Metaboliche, Ospedale "G. Vietri", Larino (CB)

°Servizio di Dietetica e Nutrizione clinica, Istituto Europeo di Oncologia I.R.C.C.S., Milano

La dieta rappresenta il principale presidio terapeutico nelle ipertrigliceridemie e nelle ipercolesterolemie di entità lieve e moderata ed una premessa indispensabile al trattamento farmacologico nei casi di dislipidemia più rilevante. Qualora sia formulata in maniera semplice e senza eccessive restrizioni, la dieta ipolipidizzante va continuata indefinitamente con il supporto di una adeguata informazione da parte di personale qualificato, che ha il compito sia di motivare il paziente, sia di controllare periodicamente l'adesione al trattamento. I presupposti fondamentali dell'approccio dietetico sono:

- a) un apporto calorico adeguato;
- b) l'equilibrio nutrizionale tra i componenti della dieta;
- c) la riduzione o l'eliminazione di alimenti che possono influire negativamente sulla dislipidemia;
- d) l'introduzione di principi nutritivi che possono migliorare l'assetto lipidico;
- e) il rispetto delle tradizioni e della cultura dell'individuo.

Nel presente capitolo sono state riportate sia tabelle che schemi dietetici, che possono essere utili per fornire al paziente dislipidemico consigli e indicazioni dietetiche, che tengono conto delle evidenze scientifiche più aggiornate nella materia. Pertanto, sono presenti i seguenti allegati:

- a) schemi dietetici per ipercolesterolemia da 1200 kcal, 1500 kcal e 1800 kcal;
- b) schemi dietetici per ipertrigliceridemia da 1200 kcal, 1500 kcal, e 1800 kcal;
- c) schemi dietetici per dislipidemia mista da 1200 kcal, 1500 kcal e 1800 kcal;
- d) tabella sul contenuto medio di steroli e stanoli vegetali in alcuni gruppi di alimenti [TABELLA 1];
- e) tabella sulle indicazioni alimentari utili a garantire l'apporto di fitosteroli [TABELLA 2];
- f) tabella sui livelli di assunzione di acidi grassi raccomandati per la popolazione italiana [TABELLA 3];
- g) tabella sul contenuto di omega 3 e omega 6 negli alimenti e del rapporto omega 6/omega3 [TABELLA 4];
- h) tabella sul contenuto negli alimenti di acido oleico, acido linoleico, acido linolenico, acidi grassi polinsaturi totali, monoinsaturi e colesterolo [TABELLA 5];
- i) tabella sul contenuto di colesterolo ed altri nutrienti in prodotti del commercio dell'industria alimentare.

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

DIETA DA 1200 KCAL PER IPERCOLESTEROLEMIA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	150 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 125 g
	FETTE BISCOTTATE	16 g	Pane 30 g, Biscotti secchi 15 g, Cereali 20 g
PRANZO:	PASTA	60 g	Pane 80 g, Patate 300 g
	LEGUMI (lenticchie, fagioli, ceci, fave)	40 g	Soia 35 g, Burger di soia 50 g, Tofu 45 g, Bistecca di soia 40 g
	VERDURE	250 g	
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	150 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 250 g Frutta (banane, uva, loti) 100 g
	OLIO D'OLIVA	5 g	
	OLIO DI MAIS	5 g	
CENA:	PESCE (salmone, sgombro, tonno, sarde, acciughe)	100 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 200 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 120 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 60 g, Formaggio semi-grasso (emmental, asiago) 40 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 120 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 95 g, Prosciutto cotto magro 100 g, Bresaola 80 g, 1 uovo
	VERDURE	250 g	
	PANE INTEGRALE	70 g	Pane 60 g, Pasta o riso 50 g, Patate 240 g
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	150 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 250 g, Frutta (banane, uva, loti) 100 g
	OLIO D'OLIVA	5 g	

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	56,15 g = 18,1%
Proteine animali	24,66 g
Proteine vegetali	31,5 g
Lipidi totali	33,45 g = 24,4%
Grassi saturi	5 g = 3,6%
Grassi monoinsaturi	12 g = 8,8%
Grassi polinsaturi	8,4 g = 6,1%
Colesterolo	68,84 mg
Glucidi	178 g = 57,5%
Fibre	29,6 g
Kcal	1238

DIETA DA 1500 KCAL PER IPERCOLESTEROLEMIA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	200 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 125 g + Latte scremato 50 ml
	FETTE BISCOTTATE	24 g	Pane 40 g, Biscotti secchi 25 g, Cereali 30 g
PRANZO:	PASTA	70 g	Pane 90 g, Patate 350 g
	LEGUMI (lenticchie, fagioli, ceci, fave)	50 g	Soia 45 g, Burger di soia 60 g, Tofu 55 g, Bistecca di soia 50 g
	PARMIGIANO	5 g	
	VINO ROSSO (se gradito)	100 ml	
	VERDURE	250 g	
	NOCI SECCHE	10 g	
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	150 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 250 g, Frutta (banane, uva, loti) 100 g
	OLIO D'OLIVA OLIO DI MAIS	5 g 5 g	
CENA:	PESCE (salmone, sgombro, tonno, sarde, acciughe)	120 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 240 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 150 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 70 g, Formaggio semigrasso (emmental, asiago) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 150 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 120 g, Prosciutto cotto 130 g magro, Bresaola 100 g, 1 uovo
	VERDURE	250 g	
	PANE INTEGRALE	70 g	Pane 60 g, Pasta o riso 50 g, Patate 240 g
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	150 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 250 g, Frutta (banane, uva, loti) 100 g
	OLIO D'OLIVA	5 g	

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	69,7 g = 18,8%
Proteine animali	32,1 g
Proteine vegetali	37,6 g
Lipidi totali	43,5 g = 26,6%
Grassi saturi	6,9 g = 4%
Grassi monoinsaturi	14,2 g = 8,2%
Grassi polinsaturi	13,3 g = 7,7%
Colesterolo	88 mg
Glucidi	202 g = 54,6%
Fibre	32,1 g
Kcal	1480
Kcal con il vino	1554

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

DIETA DA 1800 KCAL PER IPERCOLESTEROLEMIA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	200 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 125 g + Latte scremato 50 ml
	FETTE BISCOTTATE	24 g	Pane 40 g, Biscotti secchi 25 g, Cereali 30 g
PRANZO:	PASTA	60 g	Pane 80 g, Patate 320 g
	LEGUMI (lenticchie, fagioli, ceci, fave)	60 g	Soia 55 g, Burger di soia 70 g, Tofu 65 g, Bistecca di soia 60 g
	PARMIGIANO	5 g	
	VINO ROSSO (se gradito)	100 ml	
	VERDURE	250 g	
	NOCI SECCHE	10 g	
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	150 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 250 g, Frutta (banane, uva, loti) 100 g
	OLIO D'OLIVA OLIO DI MAIS	5 g 5 g	
SPUNTINO:	YOGURT MAGRO (0,1% lipidi)	125 g	
	CIOCCOLATA	15 g	
CENA:	PESCE (salmone, sgombro, tonno, sarde, acciughe)	120 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 240 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 150 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 70 g, Formaggio semigrasso (emmental, asiago) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 150 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 120 g, Prosciutto cotto 130 g magro, Bresaola 100 g, 1 uovo
	VERDURE	250 g	
	PANE INTEGRALE	100 g	Pane 90 g, Pasta o riso 75 g, Patate 360 g
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	150 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 250 g, Frutta (banane, uva, loti) 100 g
	OLIO D'OLIVA	5 g	

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	79,3 g = 18,1%
Proteine animali	37,8 g
Proteine vegetali	41,4 g
Lipidi totali	50,2 g = 25,8%
Grassi saturi	10,6 g = 5,1%
Grassi monoinsaturi	16,1 g = 7,8%
Grassi polinsaturi	13,5 g = 6,6%
Colesterolo	93 mg
Glucidi	246 g = 56,1%
Fibre	35,3 g
Kcal	1753
Kcal con il vino	1848

DIETA DA 1200 KCAL PER IPETRIGLICERIDEMIA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	200 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 125 g + Latte scremato 50 ml
	FETTE BISCOTTATE	16 g	Pane 30 g, Biscotti secchi 15 g, Cereali 20 g
PRANZO:	PASTA	60 g	Pane 80 g, Patate 320 g
	PARMIGIANO	5 g	
	CARNE MAGRA (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio)	100 g	Pesce (salmone, sgombro, tonno, acciughe, sarde) 80 g, Pesce magro (merluzzo, palombo, spigola, orata, seppia, polpo) 160 g, Formaggio magro (mozzarella, scamorza, feta, fior di latte) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 100 g, Formaggio semigrasso (asiago, fontina, gorgonzola, provolone, emmenthal) 30 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 80 g, Prosciutto cotto magro 85 g, Bresaola 65 g, 2 uova
	VERDURA	200 g	
	OLIO D'OLIVA	5 g	
	OLIO DI MAIS	5 g	
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g
CENA:	PESCE (salmone, sgombro, tonno, sarde, acciughe)	100 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 200 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 120 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 60 g, Formaggio semigrasso (emmental, asiago) 40 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 120 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 95 g, Prosciutto cotto magro 100 g, Bresaola 80 g, 2 uova
	VERDURE	200 g	
	PANE INTEGRALE	70 g	Pane 60 g, Pasta o riso 50 g, Patate 240 g
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g
	OLIO D'OLIVA	10 g	

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	70 g = 22,9%
Proteine animali	50 g
Proteine vegetali	20 g
Lipidi totali	39,8 g = 29,3%
Grassi saturi	7,6 g = 5,6%
Grassi monoinsaturi	17 g = 12,6%
Grassi polinsaturi	8,1 g = 6%
Colesterolo	138,4 mg
Glucidi	146 g = 47,8%
Fibre	20 g
Kcal	1220

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

DIETA DA 1500 KCAL PER IPETRIGLICERIDEMIA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI	
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	250 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 250 g	
	FETTE BISCOTTATE	24 g	Pane 40 g, Biscotti secchi 25 g, Cereali 30 g	
PRANZO:	PASTA	70 g	Pane 90 g, Patate 350 g	
	PARMIGIANO	10 g		
	CARNE MAGRA (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio)	100 g	Pesce (salmone, sgombro, tonno, acciughe, sarde) 80 g, Pesce magro (merluzzo, palombo, spigola, orata, seppia, polpo) 160 g, Formaggio magro (mozzarella, scamorza, feta, fior di latte) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 100 g, Formaggio semigrasso (asiago, fontina, gorgonzola, provolone, emmenthal) 30 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 80 g, Prosciutto cotto magro 85 g, Bresaola 65 g, 2 uova	
	VERDURA	200 g		
	PANE INTEGRALE	50 g	Pane 40 g, pasta o riso 35 g, patate 160 g	
	OLIO D'OLIVA	10 g		
	OLIO DI MAIS	5 g		
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g	
	CENA:	PESCE (salmone, sgombro, tonno, sarde, acciughe)	120 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 240 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 150 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 70 g, Formaggio semigrasso (emmenthal, asiago) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 150 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 120 g, Prosciutto cotto magro 130 g, Bresaola 100 g, 2 uova
		VERDURE	200 g	
PANE INTEGRALE		60 g	Pane 50 g, Pasta o riso 40 g, Patate 200 g	
FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)		100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g	
OLIO D'OLIVA		10 g		

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	82,4 g = 21,9%
Proteine animali	57,4 g
Proteine vegetali	25 g
Lipidi totali	48,7 g = 29%
Grassi saturi	9,8 g = 5,9%
Grassi monoinsaturi	21,9 g = 13%
Grassi polinsaturi	9,4 g = 5,6%
Colesterolo	157,5 mg
Glucidi	184,7 g = 49,1%
Fibre	23 g
Kcal	1500

DIETA DA 1800 KCAL PER IPERTRIGLICERIDEMIA

ALIMENTI	g	SOSTITUZIONE
COLAZIONE:		
LATTE SCREMATO	250 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 250 g
FETTE BISCOTTATE	32 g	Pane 50 g, Biscotti secchi 30 g, Cereali 40 g
PRANZO:		
PASTA	80 g	Pane 100 g, Patate 400 g
PARMIGIANO	10 g	
CARNE MAGRA (vitello magro, suino magro, petto, tacchino petto, coniglio)	120 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 180 g, Pesce pollo grasso (salmone, sgombrò, tonno, sarde, acciughe) 150 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 95 g, Formaggio semigrasso (emmental, asiago) 70 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 150 g, Prosciutto privato del grasso visibile 95 g, Prosciutto cotto 100 g, Bresaola 85 g, 2 uova
VERDURA	200 g	
PANE INTEGRALE	70 g	Pane 60 g, Pasta o riso 50 g, Patate 240 g
OLIO D'OLIVA	10 g	
OLIO DI MAIS	10 g	
FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banana, uva, loti) 70 g
CENA:		
PESCE (salmone, sgombrò, tonno, sarde, acciughe)	150 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 300 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 180 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 90 g, Formaggio semigrasso (emmental, asiago) 60 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 170 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 145 g, Prosciutto cotto magro 155 g, Bresaola 125 g, 2 uova
VERDURE	200 g	
PANE INTEGRALE	80 g	Pane 70 g, Pasta o riso 55 g, Patate 280 g
FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banana, uva, loti) 70 g
OLIO D'OLIVA	10 g	

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	97,5 g = 21,8%
Proteine animali	67,5 g
Proteine vegetali	30 g
Lipidi totali	57,5 g = 28,8%
Grassi saturi	11,5 g = 5,8%
Grassi monoinsaturi	24,5 g = 12,3%
Grassi polinsaturi	13 g = 6,5%
Colesterolo	190 mg
Glucidi	221,3 g = 49,4%
Fibre	25,7 g
Kcal	1793

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

DIETA DA 1200 KCAL PER IPERLIPIDEMIA MISTA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	200 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 125 g + Latte scremato 50 ml
	FETTE BISCOTTATE	16 g	Pane 30 g, Biscotti secchi 15 g, Cereali 20 g
PRANZO:	PASTA	40 g	Pane 50 g, Patate 200 g
	LEGUMI (lenticchie, fagioli, ceci, fave)	40 g	Soia 35 g, Burger di soia 50 g, Tofu 45 g, Bistecca di soia 40 g
	PARMIGIANO	5 g	
	CARNE MAGRA (vitello, pollo petto, tacchino petto, coniglio, suino magro)	80 g	Pesce magro (merluzzo, palombo, seppie, spigola, orata, polpo) 140 g, Pesce (salmone, sgombro, sarde, tonno, acciughe) 70 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fiordilatte) 40 g, Formaggio semigrasso (emmental, asiago) 30 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 80 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 65 g, Prosciutto cotto magro 70 g, Bresaola 50 g, 1 uovo
	VERDURE	250 g	
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g
	OLIO D'OLIVA	5 g	
	OLIO DI MAIS	5 g	
CENA:	PESCE (salmone, sarda, sgombro, tonno, acciughe)	80 g	Carne (vitello, pollo petto, tacchino petto, suino magro, coniglio) 100 g, Pesce magro (merluzzo, palombo, spigola, orata, seppia, polpo) 160 g, Formaggio magro (mozzarella, scamorza, feta, fior di latte) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 100 g, Formaggio semigrasso (asiago, fontina, gorgonzola, provolone, emmental) 30 g, Prosciutto crudo senza grasso visibile 80 g, Prosciutto cotto magro 85 g, Bresaola 65 g, 1 uovo (max 1 volta settimana)
	VERDURE	250 g	
	PANE INTEGRALE	60 g	Pane 50 g, Pasta o riso 40 g, Patate 200 g
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g,
	OLIO D'OLIVA	10 g	

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	70 g = 22,7%
Proteine animali	41,7 g
Proteine vegetali	28,3 g
Lipidi totali	40 g = 29,2%
Grassi saturi	7,18 g = 5,2%
Grassi monoinsaturi	16,5 g = 12%
Grassi polinsaturi	8,4 g = 6%
Colesterolo	113 mg
Glucidi	148 g = 48,1%
Fibre	26,6 g
Kcal	1233

DIETA DA 1500 KCAL PER IPERLIPIDEMIA MISTA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI	
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	250 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 250 g	
	FETTE BISCOTTATE	24 g	Pane 40 g, Biscotti secchi 25 g, Cereali 30 g	
PRANZO:	PASTA	50 g	Pane 65 g, Patate 250 g	
	LEGUMI (lenticchie, fagioli, ceci, fave)	60 g	Soia 55 g, Burger di soia 70 g, Tofu 65 g, Bistecca di soia 60 g	
	PARMIGIANO	5 g		
	CARNE MAGRA (vitello, pollo petto, tacchino petto, coniglio, suino magro)	80 g	Pesce magro (merluzzo, plaombo, seppie, spigola, orata, polpo) 130 g, Pesce (salmone, sgombro, sarde, tonno, acciughe) 70 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fior di latte) 40 g, formaggio semigrasso (emmental, asiago) 30 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 80 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 65 g, Prosciutto cotto magro 70 g, Bresaola 50 g, 1 uovo	
	VERDURE	250 g		
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g	
	OLIO D'OLIVA	10 g		
	OLIO DI MAIS	5 g		
	CENA:	PESCE (salmone, sarda, sgombro, tonno, acciughe)	120 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 240 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 150 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fior di latte) 70 g, Formaggio semigrasso (emmental, asiago) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 150 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 120 g, Prosciutto cotto 130 g magro, Bresaola 100 g, 2 uova
		VERDURE	250 g	
PANE INTEGRALE		70 g	Pane 60 g, Pasta o riso 50 g, Patate 240 g	
FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)		100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g	
OLIO D'OLIVA		10 g		

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA

Proteine totali	87 g = 23%
Proteine animali	51,2 g
Proteine vegetali	36 g
Lipidi totali	49,4 g = 29,2%
Grassi saturi	8,9 g = 5,2%
Grassi monoinsaturi	21,5 g = 12,7%
Grassi polinsaturi	10,2 g = 6%
Colesterolo	140 mg
Glucidi	181 g = 47,8%
Fibre	30 g
Kcal	1521

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

DIETA DA 1800 KCAL PER IPERLIPIDEMIA MISTA

	ALIMENTI	g	SOSTITUZIONI	
COLAZIONE:	LATTE SCREMATO	250 ml	Yogurt magro (0,1% lipidi) 250 g	
	FETTE BISCOTTATE	32 g	Pane 50 g, Biscotti secchi 30 g, Cereali 40 g	
PRANZO:	PASTA	60 g	Pane 80 g, Patate 300 g	
	LEGUMI (lenticchie, fagioli, ceci, fave)	60 g	Soia 55 g, Burger di soia 70 g, Tofu 65 g, Bistecca di soia 60 g	
	PARMIGIANO	5 g		
	CARNE MAGRA (vitello, pollo petto, tacchino petto, coniglio, suino magro)	100 g	Pesce (salmone, sgombrò, tonno, acciughe, sarde) 80 g, Pesce magro (merluzzo, palombo, spigola, orata, seppia, polpo) 160 g, 1 uovo, Formaggio magro (mozzarella, scamorza, feta, fior di latte) 50 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 100 g, Formaggio semigrasso (asiago, fontina, gorgonzola, provolone, emmenthal) 30 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 80 g, Prosciutto cotto magro 85 g, Bresaola 65 g	
	PANE INTEGRALE	50 g	Pane 60 g, Pasta 80 g, Patate 240 g	
	VERDURE	250 g		
	OLIO D'OLIVA	10 g		
	OLIO DI MAIS	5 g		
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g	
CENA:	PESCE (salmone, sarda, sgombrò, tonno, acciughe)	150 g	Pesce magro (merluzzo, polpo) 300 g, Carne magra (vitello magro, suino magro, pollo petto, tacchino petto, coniglio) 180 g, Formaggio magro (mozzarella, feta, fior di latte) 90 g, Formaggio semigrasso (emmenthal, asiago) 60 g, Latticini (ricotta, fiocchi di latte) 170 g, Prosciutto crudo privato del grasso visibile 145 g, Prosciutto cotto magro 155 g, Bresaola 125 g, 1 uovo	
	VERDURE	250 g		
	PANE INTEGRALE	80 g	Pane 70 g, Pasta o riso 55 g, Patate 280 g	
	FRUTTA (mele, pere, kiwi, arance)	100 g	Frutta (albicocche, pesche, cocomero, melone, fragole, clementini) 160 g, Frutta (banane, uva, loti) 70 g	
	OLIO D'OLIVA	10 g		

COMPOSIZIONE BROMATOLOGICA:

Proteine totali	103,8 g = 23%
Proteine animali	61,4 g
Proteine vegetali	42,4 g
Lipidi totali	53,5 g = 26,5%
Grassi saturi	9,9 g = 4,9%
Grassi monoinsaturi	22,7 g = 11,2%
Grassi polinsaturi	11,4 g = 5,6%
Colesterolo	172 mg
Glucidi	229 g = 50,5%
Fibre	34,2 g
Kcal	1814

Tabella 1. Contenuto medio di steroli e stanoli vegetali* in alcuni gruppi di alimenti (mg/100 g).

Grassi e olii	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*	Grassi e olii	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*
Margarina	217 (92-721)	Olio di arachide	258
Olio di colza	668	Olio di germe di grano	919
Olio di girasole	411	Olio di mais	909
Olio di oliva	154	Olio di palma	39
Olio di soia	320	Olio di vinaccioli	215
Frutta a guscio e semi	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*	Frutta a guscio e semi	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*
Arachidi	104	Mandorle	183
Nocciole	138	Noci	127
Pistacchi	276	Semi di sesamo	360
Semi di girasole	300		
Cereali	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*	Cereali	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*
Fruento	69	Fruento (farina)	28
Fruento (farina Integrale)	70	Fruento (crusca)	200
Fruento (pane)	44	Fruento (pane Integrale)	86
Fruento (germe)	344	Grano saraceno (farina)	99
Mais (farina)	52	Riso	30
Riso (farina)	23	Segale	69
Segale (farina)	86	Corn flakes	22
Muesli	63	Riso soffiato	20
Crackers	67		
Frutta	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*	Frutta	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*
Ananas	17	Anguria	1
Arance	24	Clementine	16
Fichi	22	Frutti della passione	44
Limoni	18	Kiwi	9
Mele	13	Melone	2
Pere	12	Pesche	15
Pompelmo	18		
Vegetali	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*	Vegetali	Alimento Steroli/stanoli totali (mg/100 g)*
Broccoli	17	Carote	16
Cavolini di Bruxelles	24	Cavolfiore	40
Cipolle	22	Finocchi	10
Funghi	18	Olive verdi	35
Olive nere	50	Patate (bollite)	4
Peperoni verdi	7	Pomodori	5
Porri	8	Sedani	17
Fitosterolo/fitostanoli	Concentrazione massima (%)	Fitosterolo/fitostanoli	Concentrazione massima (%)
Beta-sitosterolo	80	Beta-sitostanolo	15
Campesterolo	40	Campestanolo	5
Stigmasterolo	30	Brassicasterolo	3
Altri fitosteroli	3		

Rapporti ISTISAN 07/56 - Fonti: Normén et al. Eur J Nutr 1999; 38 (2): 84-9; Normén et al. J Food Comp Anal 2002; 15: 693-704. Normén et al. J Food Comp Anal 2007; 20: 193-201.

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

Tabella 2. Indicazioni nutrizionali sugli alimenti più efficaci nell'aumentare l'apporto di fitosteroli con la dieta.

Gruppi alimentari	Porzioni/die raccomandate	Alimenti benefici per il cuore	Alimenti ricchi di fitosteroli
Cereali, pane, riso, pasta	6-11	Pane, cereali, riso e pasta	Pane da grano saraceno, frumento integrale, e/o segale, crusca di frumento
Vegetale	3-5	Cavoli, carote, finocchi, porri, cipolle, peperoni, pomodori, rape	Broccoli, cavolini di Bruxelles, cavolfiori, olive, germe di grano
Frutta	2-4	Mele, banane, clementine, pompelmo, melone, kiwi, pesche, pere	Frutti della passione, fichi, arance, ananas
Latte, yogurt, formaggi	2-3	Prodotti a basso contenuto in grassi	
Carne, pollame, pesce, legumi secchi, uova, frutta a guscio	2-3	Carni magre, pesci grassi, uova a ridotto contenuto di colesterolo, nocciole, arachidi, noci, semi di zucca	Fagioli secchi, mandorle, pistacchi, semi di sesamo, semi di girasole
Grassi, olio, dolci	Usare con moderazione	Oli e grassi spalmabili a base di olive e vinaccioli	Oli, margarine e/o grassi spalmabili a base di mais, colza, semi di sesamo, soia, girasole e germe di grano

Rapporti ISTISAN 07/56 - Fonti: Normén et al. Eur Rapparti ISTISAN 07/56 Fonti: Normén et al. Eur J Nutr 1999; 38 (2): 84-9; Normén et al. J Food Comp Anal 2002; 15: 693-704. Normén et al. J Food Comp Anal 2007; 20: 193-201.

Tabella 3. Livelli di assunzione raccomandati di acidi grassi essenziali per la popolazione italiana.

Categoria	Età (anni)	$\omega - 6$		$\omega - 3$	
		% energia	g/die	% energia	g/die
Lattanti	0,5 -1	4,5	4	0,2-0,5	0,5
Bambini	1-3	3	4	0,5	0,7
	4-6	2	4	0,5	1
	7-10	2	4	0,5	1
Maschi	11-14	2	5	0,5	1
	15-17	2	6	0,5	1,5
	> 18	2	6	0,5	1,5
Femmine	11-14	2	4	0,5	1
	15-17	2	5	0,5	1
	> 18	2	4,5	0,5	1
Gestanti		2	5	0,5	1
Nutrici		2	5,5	0,5	1

LARN 1996. Tabelle più recenti indicano come rapporto ideale $\omega -6/\omega -3$ valori da 4:1 a 2:1

Tabella 4. Alimenti con contenuto di omega-3 e omega-6 (rapporto omega-2/omega-3)

Alimento	ω - 3				ω - 6	ω - 6 : ω - 3
	DHA (g)	EPA (g)	LNA (g)*	totali (g)	totali (g)	-
Olio di salmone	18,232	13,023	1,061	35,311	1,543	0,04:1
Olio di fegato di merluzzo	10,968	6,898	0,935	19,736	0,935	0,05:1
Olio di sardine	10,656	10,137	1,327	24,093	2,014	0,08:1
Caviale	3,801	2,741	0,017	6,789	0,081	0,01:1
Sgombro	1,401	0,898	0	2,670	0,219	0,08:1
Salmone coho (selvatico)	0,656	0,429	0,157	1,474	0,206	0,14:1
Salmone coho (allevamento)	0,821	0,385	0,075	1,281	0,346	0,27:1
Acciuga o alice	0,911	0,538	0	1,478	0,097	0,07:1
Tonno	0,890	0,283	0	1,298	0,053	0,04:1
Aringa	0,862	0,709	0,103	1,729	0,130	0,08:1
Semi di lino	0	0	22,813	22,813	5,911	0,26:1
Olio di semi di lino	0	0	53,304	53,304	12,701	0,24:1
Olio di noce	0	0	10,400	10,040	52,890	5,27:1
Noci secche	0	0	2,006	2,006	33,070	16,49:1
Mandorle secche	0	0	0	0	12,648	12,60:1
Arachidi	0	0	0,170	0,170	10,535	61,97:1
Pistacchi secchi salati	0	0	0,2635,135	0,263	1,636	51,85:1
Lecitina di soia	0	0	5,135	5,135	40,178	7,82:1
Olio di oliva	0	0	0,761	0,761	9,763	12,83:1

* LNA = acido alfa-linolenico indifferenziato - FONTE: "acidi grassi essenziali negli alimenti" è stato redatto sulla base dei dati forniti dal ministero dell'agricoltura statunitense

Tabella 5. Contenuto negli alimenti di acido oleico, acidi grassi monoinsaturi, acido linoleico, acido linolenico, altri polinsaturi, acidi grassi polinsaturi totali e colesterolo.

Alimento	Acido oleico	Monoinsaturi totali	Acido linoleico	Acido linolenico	Altri polinsaturi	Polinsaturi totali	Colesterolo
ACCIUGHE o ALICI	0,34	0,63	0,05	0	0,83	0,88	70
AGNELLO, CARNE GRASSA	8,21	8,49	0,54	0,54	0	1,07	79
AGNELLO, CARNE MAGRA	1,64	1,7	0,11	0,11	0	0,21	71
AGNELLO, CORATELLA	1,15	1,32	0,23	0,11	0,21	0,56	240
AGNELLO, COSTOLETTE	12,96	13,4	0,85	0,85	0	1,69	71
ANATRA	3,79	4,18	1,1	0,13	0	1,23	110
ANGUILLA DI MARE	4,66	12,09	0,33	0,73	0,54	1,59	117
ARACHIDI TOSTATE E SALATE	23,88	24,43	14,56	0,48	0	15,04	0
ARAGOSTA	0,26	0,35	0,02	0,01	0,72	0,74	164
ASIAGO	7	8,28	0,53	0,38	0	0,9	90
ASTICE	0,06	0,17	-2	0,06	0,17	0,23	95

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

Alimento	Acido oleico	Monoinsaturi totali	Acido linoleico	Acido linolenico	Altri polinsaturi	Polinsaturi totali	Colesterolo
AVOCADO	16,51	17,28	1,89	0,08	0,02	2	0
BACCALÀ, secco	0,06	0,1	0,01	-2	0,23	0,24	82
BOVINO, CERVELLO	2,02	2,53	0,03	0	1,43	1,46	2000
BOVINO, CUORE	1,38	1,59	0,12	0,02	0,03	0,18	150
BOVINO, FEGATO	0,59	0,7	0,24	0,08	0,6	0,92	300
BOVINO, TRIPPA	1,46	2,2	0,06	0,03	0	0,09	64
BRESAOLA	1,78	2,11	0,08	0,06	0,04	0,18	65
BRIE	6,38	7,79	0,5	0,3	0	0,8	100
BURRATA	8,6	9,9	0,68	0,44	0	1,11	106
BURRO	20,68	23,72	1,57	1,18	0	2,75	250
BURRO DI ARACHIDI	26,49	27,21	13,45	0	0	13,45	0
CACIOCAVALLO	7,2	8,64	0,58	0,32	0	0,9	90
CACIOTTA ROMANA DI PECORA	7,03	7,94	0,29	0,31	0	0,6	104
CACIOTTINA FRESCA	5,83	6,89	0,44	0,31	0	0,75	90
CALAMARO	0,1	0,2	0,1	-2	0,4	0,5	222
CAPOCOLLO	11,09	12,49	7,31	0,06	0	7,37	66
CAPRETTO	2,03	2,23	0,22	0,04	0,13	0,39	56
CAVALLO	0,9	1,11	0,18	0,27	0,12	0,57	52
CAVALLO, FEGATO	0,54	0,64	0,22	0,07	0,55	0,84	300
CAVALE	3,32	4,86	0,09	0,02	7,68	7,78	588
CERTOSINO	6,02	7,12	0,45	0,32	0	0,78	90
CICCIOLI	16,33	17,86	2,68	0,22	0	2,9	70
CIOCCOLATO AL LATTE	11,83	12,04	1,03	0,29	0	1,32	28
CIOCCOLATO CON NOCCIOLE	14,42	14,63	1,43	0,27	0	1,7	25
CIOCCOLATO FONDEnte	10,92	10,92	1,07	0	0	1,07	0
CONIGLIO, CARNE GRASSA	2,67	3,4	1,43	3,16	0	4,59	65
CONIGLIO, FRATTAGLIE	1,4	1,57	0,73	0,13	1,57	2,43	225
COPPA	13,04	14,69	8,6	0,07	0	8,67	66
COTECHINO	18,46	20,28	4,98	0,34	0,63	5,96	98
COZZA O MITILO	0,16	0,63	0,05	0,04	0,49	0,58	108
CRACKERS INTEGRALI	9,46	9,49	2,63	0,06	-2	2,69	0
CRACKERS SALATI	4,18	4,26	3,05	0,23	0	3,27	0
CREMA DI CACAO E NOCCIOLE	16,44	16,49	2,02	0,12	2,38	4,52	2
DENTICE	0,33	0,68	-2	0,18	1,8	1,98	70
DOLCE VERDE	5,47	6,47	0,41	0,29	0	0,71	90
EMMENTHAL	9,05	9,82	1,37	0,45	0	1,82	100
FARINA DI SOIA, intera	5,62	5,7	10,68	1,66	1	13,34	0
FETA	3,77	4,39	0,31	0,25	0	0,56	70
FIOR DI LATTE	5,55	6,57	0,42	0,3	0	0,72	90
FONTINA	6,13	6,9	0,74	0,68	0	1,42	80

Alimento	Acido oleico	Monoinsaturi totali	Acido linoleico	Acido linolenico	Altri polinsaturi	Polinsaturi totali	Colesterolo
FORMAGGINO	7,07	8,58	0,36	0,38	0	0,73	93
FORMAGGIO SPALMABILE	8,15	9,87	0,41	0,43	0	0,84	90
GAMBERETTI SURGELATI	0,12	0,18	0,05	0,03	0,22	0,31	178
GAMBERO	0,08	0,13	0,01	0,01	0,18	0,19	150
GORGONZOLA	7,32	8,17	0,52	0,32	0	0,84	87
GORGONZOLA CON LE NOCI	7,38	8,2	1,77	0,56	0	2,33	84
GRANA	7,26	7,83	0,33	0,37	0	0,7	85
GROVIERA	8,58	9,31	1,3	0,43	0	1,73	87
ITALICO	7,89	8,56	0,26	0,31	0	0,57	90
LARDO	33,63	37,13	25,83	2,94	0	28,77	95
MAIONESE	23,22	23,7	33,07	0,24	0,04	33,35	70
MANDORLE DOLCI	36,38	36,73	9,82	0,28	0	10,1	0
MARGARINA VEGETALE	26,3	26,7	33,8	2,1	0	35,9	0
MASCARPONE	12,86	15,21	0,97	0,69	0	1,66	95
MERLUZZO	0,02	0,07	-2	-2	0,12	0,12	50
MORTADELLA DI SUINO	11,67	12,75	3,46	0,17	0,3	3,93	70
MOZZARELLA	3,91	4,55	0,33	0,14	0	0,47	50
MOZZARELLA DI BUFALA	3,98	4,65	0,42	0,16	0	0,59	56
NOCCIOLE	37,74	37,9	4,99	0,11	0	5,1	0
NOCI, fresche	7,94	8,08	28,82	5,63	0	34,45	0
NOCI, secche	8,77	8,92	31,82	6,21	0	38,03	0
OLIO DI GERME DI GRANO	15,4	16,7	55,1	5,3	0	60,4	0
OLIO DI OLIVA	73,63	74,45	7,85	0,99	0	8,84	0
OLIO DI SEMI DI ARACHIDI	51,3	52,52	27,87	0	0	27,87	0
OLIO DI SEMI DI GIRASOLE	32,91	33,37	49,89	0,33	0	50,22	0
OLIO DI SEMI DI MAIS	29,88	30,66	49,83	0,6	0	50,43	0
OLIO DI SOIA	22,26	22,76	51,36	7,6	0	58,96	0
OLIVE NERE	17,27	17,52	2,65	0,16	0	2,81	0
OLIVE VERDI	10,32	10,47	1,58	0,1	0	1,68	0
ORATA SURGELATA	0,11	0,23	-2	0,06	0,62	0,68	70
OSTRICA	0,05	0,21	0,02	0,01	0,16	0,19	98
OVINO, FEGATO	1,21	1,44	0,2	0,15	0,45	0,81	300
PALOMBO	0,17	0,33	0,01	0,01	0,32	0,34	70
PANCETTA AFFUMICATA O BACON	9,3	10,3	2,9	0,3	0,3	3,5	65
PANCETTA DI MAIALE	23,44	26,28	17,75	0	0,92	18,67	101
PANNA, 20% di lipidi (da cucina)	4,96	5,69	0,38	0,28	0	0,66	66
PANNA, 30% di lipidi	7,44	8,53	0,56	0,42	0	0,99	90
PANNA, 35% di lipidi	8,68	9,95	0,66	0,5	0	1,15	105
PANNA, A BASSO CONTENUTO DI COLESTEROLO	4,96	5,69	0,38	0,28	0	0,66	16
PARMIGIANO	7,43	8,02	0,34	0,38	0	0,72	95

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

Alimento	Acido oleico	Monoinsaturi totali	Acido linoleico	Acido linolenico	Altri polinsaturi	Polinsaturi totali	Colesterolo
PASTA DI MANDORLE	18,19	18,37	4,91	0,14	0	5,05	0
PATATINE IN SACCHETTO	9,51	9,84	11,98	0,19	0	12,17	0
PECORINO ROMANO	6,03	7,01	0,31	0,34	0	0,65	104
PECORINO, FRESCO	4,74	5,51	0,39	0,32	0	0,71	70
PESCE PERSICO	0,11	0,25	0,02	0,02	0,56	0,6	70
PESCE SPADA	1,14	1,62	0,03	0,19	0,74	0,97	70
PINOLI	16,88	17,98	19,51	0,62	0	20,13	0
PISTACCHI, tostatati e salati	36,61	37,4	8,04	0,29	0,05	8,38	0
POLLO, INTERO	4,14	4,95	1,4	0,07	0,18	1,66	81
POLLO, ALI	4,68	5,6	1,56	0,09	0,23	1,88	89
POLLO, COSCIA	2,45	2,92	0,83	0,04	0,11	0,98	88
POLLO, PETTO	0,35	0,4	0,14	0,02	0,02	0,17	67
POLPO	0,06	0,16	0,01	0	0,23	0,24	140
PROSCIUTTO COTTO	5,17	6,05	1,89	0,16	0,4	2,45	62
PROSCIUTTO COTTO, MAGRO	1,55	1,81	0,57	0,05	0,12	0,73	62
PROSCIUTTO CRUDO	12,67	13,93	3,1	0,29	0,46	3,85	92
PROSCIUTTO CRUDO, MAGRO	4,67	5,13	1,14	0,11	0,17	1,42	66
PROVOLA AFFUMICATA	5,36	6,34	0,4	0,29	0	0,69	90
PROVOLONE	6,56	7,38	0,53	0,29	0	0,82	101
RANA PESCATRICE	0,16	0,16	-2	-2	0,4	0,4	50
RICOTTA DI PECORA	4,69	5,45	0,38	0,31	0	0,69	51
RICOTTA DI VACCA	2,19	2,59	0,16	0,12	0	0,28	32
ROBIOLA	7,08	8,38	0,53	0,38	0	0,91	90
ROCHEFORT	8,01	9,09	0,67	0,75	0	1,42	90
SALAME MILANO	12,27	13,15	4,24	0,77	0,52	5,53	90
SALAME NAPOLI	10,69	12,02	4,1	0,2	0,59	4,89	86
SALMONE	2,4	4,4	0,3	0,2	2,6	3,1	50
SALMONE AFFUMICATO	0,98	1,8	0,12	0,08	1,06	1,27	35
SALSICCIA DI SUINO, fresca	7,36	8,29	4,85	0,04	0	4,9	62
SALSICCIA DI SUINO, secca	13,04	14,79	8,6	0,07	0	8,67	62
SARAGO	0,41	0,85	-2	0,22	2,26	2,48	70
SARDA	0,69	1,2	0,06	0	1,71	1,77	84
SCAMORZA	2,45	2,85	0,21	0,09	0	0,3	65
SEPIA	-2	0,21	-2	-2	0,43	0,43	110
SGOMBRO O MACCARELLO	1,84	4,13	0,16	0,15	2,15	2,46	95
SOGLIOLA	0,16	0,33	-2	0,09	0,87	0,96	57
SOIA, SEMI	4,03	4,12	9,3	1,38	0	10,67	0
SOTTILETTE	7,1	8,61	0,36	0,38	0	0,74	85
SPECK	8,4	9,44	3,13	0,16	0,62	3,91	90

Alimento	Acido oleico	Monoinsaturi totali	Acido linoleico	Acido linolenico	Altri polinsaturi	Polinsaturi totali	Colesterolo
SPIGOLA	0,24	0,36	-2	0	0,3	0,3	64
STRACCHINO	6,87	8,12	0,52	0,37	0	0,89	90
STRUTTO O SUGNA	39,06	43,11	8,95	0,92	1,83	11,7	95
SUINO, BISTECCA	0,83	0,93	0,55	-2	0	0,55	60
SUINO, CARNE MAGRA	1,88	2,11	1,24	0,01	0	1,25	60
SUINO, COSCIO	0,83	0,93	0,55	-2	0	0,55	60
SUINO, FEGATO	0,68	0,74	0,52	0,02	0,77	1,31	403
TACCHINO, INTERO	2,08	2,41	1,18	0,1	0,19	1,47	82
TACCHINO, COSCIA	3,58	4,11	2,24	0,26	0,2	2,71	86
TACCHINO, PETTO	1,5	1,74	0,85	0,07	0,14	1,06	57
TALEGGIO	6,78	8,02	0,51	0,36	0	0,88	90
TONNO	1,39	2,09	0,17	0	2,78	2,96	27
TONNO SOTT'OLIO, SGOCCIOLATO	6,83	6,83	6,09	0,15	0,13	6,38	65
TRIGLIA	0,75	1,43	0,36	0	1,52	1,88	94
TROTA	0,52	0,77	0,37	0,1	0,7	1,17	55
UOVO DI GALLINA, INTERO	4,05	4,48	1,2	0,05	0,08	1,33	504
UOVO DI GALLINA, TUORLO	11,54	12,76	3,42	0,15	0,23	3,8	1480
VITELLO, CARNE MAGRA	0,35	0,4	0,1	0	0,04	0,14	70
VITELLO, CARNE SEMIGRASSA	2,42	2,8	0,69	0	0,29	0,98	62
VITELLO, CORATELLA	0,97	1,16	0,14	0,04	0,2	0,39	236
VITELLONE, tagli di carne grassa	3,43	4,06	0,16	0,11	0,08	0,35	62
VITELLONE, tagli di carne magra	1,16	1,37	0,05	0,04	0,03	0,12	50
VITELLONE, tagli di carne semigrassa	2,52	2,99	0,12	0,08	0,06	0,26	54
VONGOLA	0,09	0,21	0,04	0,1	0,58	0,73	50
WURSTEL	9,83	10,81	3,57	0,27	0,59	4,43	62
WURSTEL DI POLLO	7,14	8,48	3,74	0,15	0,15	4,04	101
WURSTEL DI TACCHINO	5,3	5,58	4,64	0,36	0	5	107
ZAMPONE	14,08	15,51	3,55	0,22	0,43	4,2	95

Dati elaborati da fonte: - Banca Dati di Composizione degli Alimenti per Studi Epidemiologici in Italia., 2006 e ultimo aggiornamento nel Maggio 2008, dell' Istituto Europeo di Oncologia I.R.C.C.S. di Milano. - Tabelle di Composizione degli Alimenti, aggiornamento 2000, (©INRAN 2000, EDRA) dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN)

Tabella 6. Rapporto PUFA omega-6/omega-3 nell'alimentazione e patologie correlate.

Patologie	Rapporto raccomandato PUFA omega-6/omega-3
Prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari	4/1 (70% riduzione mortalità)
Riduzione proliferazione cellule carcinoma retto	2,5/1
Rischio cancro mammario	Basso
Artrite reumatoide	2-3/1
Asma	5/1

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

Tabella 7. Contenuto di colesterolo ed altri nutrienti in prodotti del commercio dell'industria alimentare.

Nome commerciale	Marca	g confezione	g pezzo	Energia kcal	Proteine g	Lipidi g	Saturi totali g
PRIMO PIATTO SURGELATO							
Zuppa di cozze	Appetais	500	500	67	9,7	2,7	0,8
4 Crepes con ripieno di prosciutto cotto e formaggio	Coop	200	50	177	6,6	1,3	ND
PRODOTTI SOIA							
Il gelato	Valsoia	320	37	271	3,9	9,1	4,4
Soia cucina	Valsoia	200	200	112	7,3	8,3	1,5
Il burger	valsoia	200	50	148	14,5	8,5	1,2
Snack cuore di mandorla vegetale ricco in fibre di soia	Valsoia	90	30	448	9	20	20
Burger vegetale	Valsoia	150	75	151	17	7	0,8
Cotoletta	Valsoia	200	100	195	16	11	1,2
La cotoletta	Valsoia	200	100	195	16	11	1,2
Le cotolettine ai funghi	Valsoia	150	26	228	12	12	12
Soja cuisine	Bjorg	250	190	120,9	3,1	4,1	1,8
Tofu di soia	Bresialat	100	100	305	17	25	13
SoiaDrink con calcio	Cereal	500	500	41	3,6	1,9	0,27
SECONDO PIATTO PRONTO							
Cotolettine ai funghi	Valsoia	156	26	228	12	12	1,4
Tonno al naturale	Coop	240	80	104	24,5	0,7	0,4
Tonno in olio di oliva	Auriga	360	120	219	25,9	12,8	2,4
Tonno in olio d'oliva	Coop	240	240	219	25,9	12,8	2,4
Tonno all'olio di oliva	Tuttomar	480	480	219	25,9	12,8	2,4
Tonno al naturale	Nostromo	320	160	101,4	24	0,6	0,2
Tonno all'olio extra vergine di oliva basso in sale	Nostromo	240	80	204	24	12	2,1
Tonno all'olio di oliva	Nostromo	320	160	204	24	12	ND
Formine di merluzzo	Soluzioni Coop	400	400	166	10,3	5,1	1,9
Tonno e piselli	Rio Mare	320	160	216,5	11	16,5	1,8
Filetti di platessa	Soluzioni Coop	300	300	131	11,7	1,6	0,5
CONTORNI PRONTI							
Patatine prefritte	Pizzoli	1000	1000	130	2,95	4,41	2,39
Selenella	Pizzoli	1000	1000	130	2,95	4,41	2,39
PANE E SOSTITUTI							
Pane di semola di grano duro	Coop	400	400	254	8,6	5,5	0,7
Snello, senza colesterolo	Stra	300	50	398	11	2,2	ND
CRACKER, SCHIACCIATINE, TARALLI							
Cracker integrali	Coop	600	600	402	12,5	12,9	6,1
Cracker non salati in superficie	Coop	500	500	435	10	13,5	3,9
Cracker salati in superficie	Coop	500	500	434	10	13,5	3,9
Cracker 100% olio extra vergine di oliva senza colesterolo	Galbusera	400	28,6	430	10,6	12	1,8
Cracker con mais senza colesterolo	Galbusera	400	28,6	435	10,3	13	3,6
Cracker senza grassi	Galbusera	380	27,1	370	11,6	1,5	0,4
Cracker senza sale dentro e fuori	Galbusera	380	27,1	432	10,4	11,8	1,8
Cracker croccanti e gustosi	Saiwa	250	250	434	10,1	13,5	6,4
Cracker olio extra vergine d'oliva, rosmarino e capperi	Coop	500	500	435	10,7	12,4	2
PIZZE E TORTE SALATE							
2 Pizze alle verdure c/mozzarella	Coop	700	350	178	7,6	4,8	4,8
2 Pizze Capricciosa c/mozzarella, verdure e prosciutto	Coop	660	330	180	9,3	4	2,1
2 Pizze Margherita c/mozzarella	Coop	560	280	211	10,6	5,4	3,4

Fonte: Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici dell'Istituto Europeo di Oncologia I.R.C.C.S., Milano (2008)

Monoinsaturi totali g	Polinsaturi totali g	Colesterolo mg	Carboidrati totali g	Zuccheri solubili g	Fibra totale g	Sodio g	Fe mg	Ca mg
1,4	0,5	35	1	1	3,8	0,4	ND	ND
ND	ND	43	27	7,7	2,4	0,5	ND	ND
3	1,7	0,2	48,3	ND	2,6	0,1	ND	ND
5,5	1,3	0,2	2	ND	3	0,4	ND	ND
2,8	4,5	0,3	3,4	ND	7	0,5	ND	ND
5	11	0,6	20	ND	8	0,1	ND	ND
1,4	4,8	1	5	2	5	0,8	ND	ND
2,2	7,6	1	8	0,3	7	0,6	ND	ND
2,2	7,6	1	8	ND	7	0,6	ND	ND
1,4	3,3	1	18	ND	2	0,6	ND	ND
0,9	0,4	2,3	17,9	ND	0,07	ND	ND	ND
7	5	59	2	ND	ND	ND	ND	ND
0,36	1,1	<1	2,2	1,9	0,45	0,01	1,8	120
3,3	7,3	1	18	2	2	0,6	ND	ND
0,3	ND	4	0	ND	0,1	0,4	ND	ND
9,6	0,8	5	0	ND	0,01	0,48	ND	ND
9,6	0,8	5	0	ND	0,1	0,48	ND	ND
9,6	0,8	5	0	ND	0,1	0,48	ND	ND
0,1	0,3	10	0	ND	ND	< 0,67	ND	ND
7,1	2,8	17	0	ND	ND	< 0,135	ND	ND
ND	ND	17	0	ND	ND	< 0,67	ND	ND
ND	ND	18	19,8	1	1,3	0,7	ND	ND
4,1	10,6	30	6	0,3	0,9	0,7	ND	ND
ND	ND	31	17,4	2,1	1,3	0,36	ND	ND
1,97	0,06	0,1	19,56	0,41	1,93	0,04	ND	ND
1,97	0,06	0,1	19,56	0,41	1,93	0,04	ND	ND
ND	ND	0,2	42,5	4,3	3,3	6	ND	ND
ND	ND	< 0,8	76,2	ND	ND	ND	ND	ND
ND	ND	0,3	59	2	10	9	ND	ND
ND	ND	0,3	68,4	2,2	3,5	7	ND	ND
ND	ND	0,3	68,2	2,2	5	9	ND	ND
8,8	1,4	< 0,5	69,9	2	3	10	ND	ND
3,1	6,2	< 0,5	69,2	2	3	7	ND	ND
0,3	0,8	< 0,5	77,4	2	4	10	ND	ND
8,7	1,3	< 0,5	71,1	3	3	0,1	ND	ND
5,3	ND	1,8	68	ND	ND	ND	ND	ND
ND	0,2	3,8	70,2	1,8	0,7	ND	ND	ND
1,4	1,4	7	26,1	3,5	3,1	0,6	ND	ND
1,5	0,4	11	26,6	4,2	3,1	0,9	ND	ND
1,3	0,7	11	30,1	4,5	3,1	0,8	ND	ND

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie

Nome Commerciale	Marca	g confezione	g pezzo	Energia kcal	Proteine g	Lipidi g	saturi totali g
BISCOTTI							
Frollini ai cereali (Da agricoltura biologica)	Coop	500	500	464	8	20,7	9,4
Frollini con c/granelli di zucchero	Coop	800	800	478	7,4	19,8	9,7
Frollini integrali							
(da agricoltura biologica)	Coop	400	400	454	7,5	20	9,2
Strudelini di mela senza zucchero aggiunto	SZ	250	250	378	6	14	6,7
Più leggeri	Galbusera	350	58,3	428	7,5	10,8	3,5
Zero Gi	Galbusera	160	27	383	10,2	1,5	0,3
Biscotti petit integrali							
(da agricoltura biologica)	Coop	330	330	432	10,2	14	6,7
Fette biscottate	Germial	315	?	383	12,5	5	2,5
Biscotti petit	Coop	500	62,5	435	7,7	10,5	5
Novellino	Galbusera	400	66,7	470	5,6	18	10,8
Mr. Day (Frutta & Fibre)	Parmalat	304	38	440	4,7	23,5	6
Novellini al latte e miele							
(da agricoltura biologica)	Coop	330	330	451	9	14,2	7
Frollini con confettura e pezzi di albicocca	Coop	350	350	415	5,6	12,7	6,2
Frollini con confettura e pezzi di albicocca	Panarello	350	350	413	5,6	12,7	6,2
Frollini c/gocce di cioccolato	Coop	500	500	488	6,8	22,4	12,3
Frollini all'uovo	Coop	800	800	484	8,4	20,8	10,1
Frollini con cacao e nocciole	Coop	500	500	475	8,5	20	11
Frollini con yogurt e mandorle	Coop	350	350	512	8	27,3	14,4
Frollini alla panna	Coop	800	800	485	7,5	21,4	11,5
Frollini con panna e cacao	Coop	500	500	486	7,2	22	13,6
MERENDINE							
Crostatine all'albicocca	Coop	250	42	438	5,4	18,6	9,6
Plum cake con yogurt	Coop	330	33	378	5,9	13,4	2,8
Treccine con yogurt	Coop	252	42	450	6,9	24	10
Tortini Bio-logici	Coop	240	40	402	6	14	2,1
YOGURT E LATTI SPECIALI							
ProActiv	Maya	400	100	87	2,6	2,9	1,1
Sveltesse more	Nestlé	250	125	40	4,2	0,2	0,06
Sveltesse mirtilli selvatici	Nestlé	250	125	40	4,1	0,1	0,05
Yogurt magro mela in pezzi, edulcoranti ed arricchito con vitamine							
	Danone Vitasnella	250	125	45	4,3	0,1	0,06
Yogurt magro con pompelmo rosa in pezzi, dolcificato con edulcoranti ed arricchito con vitamine							
	Danone Vitasnella	250	125	46	4,4	0,1	0,06
Sveltesse Benefit	Nestlé	250	125	45	4,4	0,1	0,06
GELATI E DOLCI							
Dessert vaniglia e cacao	Coop	300	300	240	4,3	15,4	12,9
8 Gelati con biscotti	Coop	400	50	261	5,3	7,8	5,6
Biscodin	Coop	360	60	301	5,2	9,6	6,6
Biscotto	Coop	400	50	261	5,3	7,8	5,6
Coni alla panna	Coop	420	70	329	5,4	19,3	14,7
Gelato affogato al caffè	Coop	500	500	213	2,1	9,4	7,6
Gelato variegato al cioccolato	Coop	500	500	213	2,7	9,2	ND
Ricoperto	Coop	270	45	336	4,1	23,5	18,7
Super Mini	Coop	325	54,1	296	4,6	17,1	12,9
Gelato cioccolato di agricoltura biologica	Coop Biologici	500	500	195	3,7	8,9	5,9
Profiterole "La Donatella"	La Donatella	600	600	372	4,4	19,1	4,3
PASTI SOSTITUTIVI							
Fusilli - 52,7% Proteine	Phyto Italia	100	100	369	57,2	13	5,1

monoinsaturi totali g	polinsatur i totali g	Colesterolo mg	Carboidrati totali g	zuccheri solubili g	Fibra totale g	Sodio g	Fe mg	Ca mg
ND	ND	0	61,5	17	6,8	2,7	ND	ND
ND	ND	0	67,6	20,9	2,9	2,6	ND	ND
ND	ND	0	61,2	19	7	2,8	ND	ND
5,4	1,9	0,4	57,1	27,6	5,6	2	ND	ND
3,5	3,8	0,5	75,3	21,5	3,2	3	ND	ND
0,3	0,9	0,5	82,1	27,5	2	4	ND	ND
ND	ND	0,6	66,3	22	6	3	ND	NO
1,7	0,8	1,2	72	5	6	6	ND	ND
-	-	2	77,3	21,5	2,5	4	ND	ND
4,9	2,3	2	71,4	24,5	ND	2	ND	ND
ND	ND	2,5	52,5	31	350	ND	ND	ND
ND	ND	10	71,8	25	2	2	ND	ND
ND	ND	11	69,5	37,5	2	2	ND	ND
ND	ND	11	69,1	34,1	-	-	ND	ND
ND	ND	12	64,8	21	3	2	ND	ND
ND	ND	18	65,7	21,7	3	2,6	ND	ND
ND	ND	23	65,3	24	3	2	ND	ND
ND	ND	24	58,5	19,5	3,3	1,5	ND	ND
ND	ND	25	65,5	19,9	2,6	2,6	ND	ND
ND	ND	45	64,8	22	3	2	ND	ND
ND	ND	8,4	62,3	28,9	2,3	2,4	ND	ND
ND	ND	42,9	58,4	34	1,3	2	ND	ND
ND	ND	44,1	52	18,7	1,4	3,7	ND	ND
ND	ND	45	63	34	1,4	3	ND	ND
0,8	1	0,2	12,5	12,5	ND	0,05	ND	ND
ND	ND	0,5	5,4	4,9	ND	0,07	ND	ND
ND	ND	0,7	5,4	4,9	ND	0,06	ND	ND
ND	ND	1,1	5,9	5,7	ND	0,065	ND	152
ND	ND	1,3	5,9	5,7	ND	0,071	ND	ND
ND	ND	1,3	6,8	5,4	ND	0,08	ND	248
1,9	0,6	5	21	21	ND	0,08	ND	ND
1,7	0,5	8	42,5	22,6	0,4	0,0008	ND	ND
2,4	0,6	8	48,5	23,5	3,5	0,09	ND	ND
1,7	0,5	8	42,5	22,6	0,4	0,08	ND	ND
3,8	0,8	13	33,4	25,4	3,9	0,09	ND	ND
1,5	0,3	13	29,9	27,5	1	0,06	ND	ND
1,6	0,3	13	29,8	26,2	1,1	0,06	ND	ND
4	0,8	22	27,1	22,9	1,4	0,06	ND	ND
3,5	0,7	26	30,8	19,4	2,4	0,09	ND	ND
2,7	0,3	38	25,1	23,1	3	0,05	ND	ND
1,9	11,4	72	45,7	18,3	ND	2,3	ND	ND
ND	ND	14,4	28,8	ND	4	ND	ND	ND

Algoritmo del trattamento delle iperlipidemie

Antonio Caretto

U.O.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche e Nutrizione clinica Ospedale "Perrino" ASL BR – Brindisi

Per la gestione del paziente con iperlipidemia è necessario poter avere uno schema di percorso di intervento terapeutico con la relativa frequenza dei controlli da effettuare. Tale monitoraggio è fatto di alcuni punti chiave, dimostrati da varie linee guida basate sull'evidenza, come quelle del *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel* (NCEP/ATP).

Tutti i soggetti adulti dovrebbero:

1- eseguire una prima indagine sulla concentrazione dei lipidi sierici, dosando almeno colesterolo, trigliceridi, HDL-colesterolo e LDL-colesterolo, e valutazione del rischio cardiovascolare. In pazienti a rischio intermedio, può essere utile indagare nuovi marcatori di rischio, come hs-PCR, apolipoproteine B e apolipoproteine A1.

Nel caso di esito normale, è opportuno un controllo a distanza della lipidemia ogni 5 anni.

2- Con il rilievo di valori elevati dei lipidi sierici, dopo aver escluso le cause secondarie di dislipidemia (vedi Capitolo "Diagnostica delle dislipidemie: una revisione critica"), si deve iniziare subito il trattamento consistente in variazioni terapeutiche dello stile di vita (principalmente dieta di tipo Mediterranea ed esercizio fisico) (vedi capitolo "Terapia dietetica dell'ipercolesterolemia"), con controllo dopo 6 mesi della lipidemia per valutarne l'efficacia.

3- Nel caso di persistenza di valori elevati è indicato associare la terapia farmacologica (considerare se è indicata già dalla prima indagine, nel caso di presenza di malattia cardiovascolare e/o diabete mellito), con verifica della lipidemia dopo 3 mesi, necessari per il pieno effetto terapeutico (anche se il picco di efficacia farmacologica può avvenire dopo 6 settimane dall'inizio).

4- Ad evidenza ancora di valori elevati si attua una intensificazione della terapia, sino ad ottimizzazione dell'assetto lipidico, con la stessa sequenza e periodicità trimestrale.

5- Quando si raggiungono i valori ottimali dei lipidi, si consiglierà un primo controllo dopo 6 mesi e poi annuali (vedi algoritmo allegato).

È consigliabile associare il controllo della transaminasemia e della creatin-kinasi (soprattutto nel caso di effetti collaterali muscolari), nei controlli periodici della lipidemia.

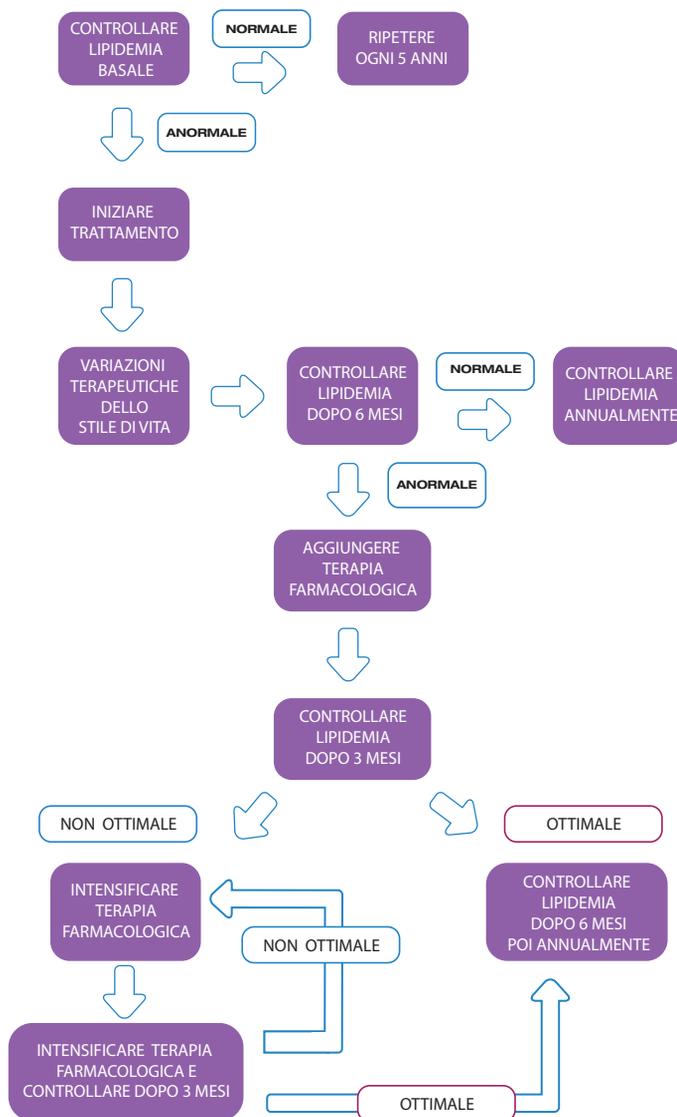
Ogni controllo lipidemico deve essere nel contesto di un corrispettivo colloquio-visita clinica con la finalità di effettuare, oltre la rivalutazione del rischio cardiovascolare, anche educazione continua al paziente con informazione, confronto ed enfattizzazione dei benefici del trattamento conseguito o conseguibile. È importante promuovere nel paziente l'aspetto motivazionale, evidenziandone i risultati ottenuti nella riduzione del rischio cardiovascolare, svolgendo così un ruolo di rinforzo e stimolo positivo nel proseguo dell'ottenimento di un ottimale stile di vita e accettazione della terapia farmacologica.

Livelli ottimali dei lipidi in base alla categoria di rischio cardiovascolare.

Categoria di rischio cardiovascolare	LDL ottimale	HDL ottimale*	Trigliceridi ottimali
Cardiovasculopatia o rischio $\geq 20\%$	Inferiore a 70 mg/dl	Maggiore di 40 mg/dl	Inferiore a 150 mg/dl
Rischio tra 10%-20%	Inferiore a 100 mg/dl	Maggiore di 40 mg/dl	Inferiore a 150 mg/dl
2 fattori di rischio e rischio < 10%	Inferiore a 130 mg/dl	Maggiore di 40 mg/dl	Inferiore a 150 mg/dl
Nessuno o 1 fattore di rischio	Inferiore a 160 mg/dl	Maggiore di 40 mg/dl	Inferiore a 150 mg/dl

*Il valore di HDL ottimale deve essere maggiore di 50 nelle donne prima della menopausa

Algoritmo Trattamento Iperlipidemie



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
- 2) VA/DoD Offices of Quality and Performance and Patient Care Services. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Dyslipidemia: Guideline Summary. 2006; <http://www.oqp.med.va.gov/cpg/cpg.htm>.
- 3) Lichtenstein A.H. et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association nutrition committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
- 4) Sofi F. et al. Adherence to mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: 1344-1351.

VYTORIN

ezetimibe/simvastatina^{C10BA02}

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. VYTORIN 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg compresse. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe e 10, 20, 40 o 80 mg di simvastatina. Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse. Compresse a forma di capsula bianco-biancastre con il codice '311', '312', '313' o '315' su un lato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** *Ipercolesterolemia.* VYTORIN è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione: - pazienti non controllati adeguatamente con una statina da sola; - pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe. VYTORIN contiene ezetimibe e simvastatina. È stato dimostrato che la simvastatina (20-40 mg) riduce la frequenza degli eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1). Non sono stati completati gli studi per dimostrare l'efficacia di VYTORIN o di ezetimibe nella prevenzione delle complicazioni dell'aterosclerosi. *Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote).* VYTORIN è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** *Ipercolesterolemia.* Il paziente deve seguire un regime dietetico a basso contenuto lipidico adeguato e deve proseguire la dieta nel corso del trattamento con VYTORIN. Il farmaco deve essere somministrato per via orale. L'intervallo di dosaggio di VYTORIN è da 10 mg/10 mg/die a 10 mg/80 mg/die alla sera. I dosaggi possono non essere tutti disponibili in tutti gli stati membri. Il dosaggio abituale è di 10 mg/20 mg/die o di 10 mg/40 mg/die somministrati alla sera in singola dose. Il dosaggio di 10 mg/80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave ed alto rischio per le complicazioni cardiovascolari. Il livello di colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL), il rischio di cardiopatia coronarica, e la risposta alla terapia ipocolesterolemizzante in corso del paziente devono essere presi in considerazione all'inizio del trattamento o quando viene modificato il dosaggio. Il dosaggio di VYTORIN deve essere individualizzato sulla base dell'efficacia riconosciuta delle diverse formulazioni di dosaggio di VYTORIN (vedere paragrafo 5.1, Tabella 1) ed in base alla risposta alla terapia ipocolesterolemizzante in corso. Gli aggiustamenti di dosaggio, se richiesti, devono essere implementati ad intervalli non inferiori alle 4 settimane. VYTORIN può essere somministrato indipendentemente dai pasti. *Ipercolesterolemia familiare omozigote.* Il dosaggio raccomandato per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è di VYTORIN 10 mg/40 mg/die o di 10 mg/80 mg/die alla sera. VYTORIN può essere utilizzato come adiuvante per altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es., LDL-afèresi) in questi pazienti o in caso di mancata disponibilità dei suddetti trattamenti. **Somministrazione concomitante con altri farmaci.** La somministrazione di VYTORIN deve avvenire o ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un farmaco sequestrante degli acidi biliari. In pazienti che assumono amiodarone o verapamil in concomitanza a VYTORIN, il dosaggio di VYTORIN non deve superare 10 mg/20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In pazienti che assumono dosaggi ipolipemizzanti di niacina (≥ 1 g/die) in concomitanza a VYTORIN, il dosaggio di VYTORIN non deve superare 10 mg/20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In pazienti che assumono ciclosporina o danazolo in concomitanza a VYTORIN, il dosaggio di VYTORIN non deve superare 10 mg/10 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **Uso negli anziani.** Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). **Uso nei bambini e negli adolescenti.** VYTORIN non è raccomandato per l'uso nei bambini a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 5.2). **Uso nell'alterata funzionalità epatica.** Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nell'insufficienza epatica lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con VYTORIN non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio di Child-Pugh > 9) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **Uso nell'alterata funzionalità renale.** Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nell'insufficienza renale moderata. Se il trattamento in pazienti con insufficienza renale grave (clearance

della creatinina ≤ 30 ml/min) è ritenuto necessario, dosaggi superiori a 10 mg/10 mg/die devono essere somministrati con cautela (vedere paragrafo 5.2). **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità ad ezetimibe, simvastatina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6). Epatopatia attiva o valori elevati, persistenti e di natura indeterminata delle transaminasi sieriche. Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es., itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV e nefazodone) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** **Miopatia/rabdomiolisi.** Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi nell'esperienza post-marketing con ezetimibe. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato rabdomiolisi erano in terapia concomitante con ezetimibe ed una statina. La rabdomiolisi è stata tuttavia segnalata molto raramente con la monoterapia con ezetimibe e molto raramente con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per essere associati ad un incremento del rischio di rabdomiolisi. VYTORIN contiene simvastatina. La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, può occasionalmente causare miopatia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolare associati ad innalzamenti dei livelli della creatin-chinasi (CK) al di sopra di 10 volte il limite superiore della norma. La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e molto raramente si sono verificati effetti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma. Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio della simvastatina. In una banca dati di studi clinici in cui 41.050 pazienti sono stati trattati con simvastatina, con 24.747 pazienti (circa il 60%) trattati per almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,02%, 0,08% e 0,53% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni prodotti medicinali interagenti sono stati esclusi. **Misurazione dei livelli di creatin-chinasi.** I livelli di CK non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento di CK per la difficile interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati (maggiori di 5 volte il limite superiore della norma), questi devono essere misurati di nuovo entro 5-7 giorni per una conferma dei risultati. **Prima del trattamento.** Tutti i pazienti che iniziano la terapia con VYTORIN o che aumentano il dosaggio di VYTORIN, devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità e debolezza muscolare da cause indeterminate. Si deve agire con cautela con i pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti: - anziani (età > 70 anni). - Disfunzione renale. - Ipotiroidismo non controllato. - Storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari. - Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato. - Abuso di alcol. Nei casi suddetti, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, ed in caso di trattamento si raccomanda un più stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disordini muscolari durante il trattamento con un fibrato od una statina, il trattamento con qualsiasi prodotto contenente statine (come VYTORIN) deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiori di 5 volte il limite superiore della norma), non deve essere iniziato il trattamento. **Durante il trattamento.** Se durante il trattamento con VYTORIN il paziente riferisce la comparsa di dolorabilità, debolezza o crampi muscolari, si devono misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (maggiori di 5 volte il limite superiore della norma), in assenza di esercizio fisico intenso, si deve interrompere la terapia. Si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi sintomi muscolari che causino fastidio quotidiano, anche se i valori di CK rimangono al di sotto di 5 volte il limite superiore della norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo. Se la sintomatologia regredisce ed i livelli di CK tornano alla normalità, si può prendere in considerazione la reintroduzione di VYTORIN, o di un altro prodotto contenente una statina alternativa, al più basso dosaggio e sotto stretto monito-

raggio. La terapia con VYTORIN deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi chirurgici di elezione importanti e in caso di comparsa di qualsiasi condizione medica o chirurgica importante. **Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i farmaci (vedere anche paragrafo 4.5).** Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di VYTORIN con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, nefazodone), come con ciclosporina, danazolo e gemfibrozil (vedere paragrafo 4.2). A causa della presenza di simvastatina in VYTORIN, il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati, niacina a dosaggi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più alti di VYTORIN (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Vi è anche un leggero aumento del rischio quando diltiazem viene utilizzato con VYTORIN 10 mg/80 mg. Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi può aumentare in caso di somministrazione concomitante di VYTORIN con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5). Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di VYTORIN con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Se la terapia con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non può essere evitata, il trattamento con VYTORIN deve essere interrotto durante la terapia. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa VYTORIN con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'uso concomitante di succo di pompelmo e VYTORIN deve essere evitato. Il dosaggio di VYTORIN non deve superare i 10 mg/10 mg/die in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina o danazolo. I benefici dell'uso di VYTORIN 10 mg/10 mg al giorno in associazione a ciclosporina o danazolo devono essere attentamente confrontati con i rischi potenziali di queste associazioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'uso concomitante di VYTORIN a dosaggi superiori a 10 mg/20 mg al giorno e di niacina a dosaggi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) deve essere evitato a meno che i benefici clinici superino le probabilità di aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'uso concomitante di VYTORIN a dosaggi superiori a 10 mg/20 mg al giorno ed amiodarone o verapamil deve essere evitato a meno che i benefici clinici superino le probabilità di aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). La sicurezza e l'efficacia di VYTORIN somministrato con i fibrati non sono state studiate. Vi è un rischio aumentato di miopatia quando viene fatto uso concomitante di simvastatina e fibrati (specialmente gemfibrozil). Pertanto, l'uso concomitante di VYTORIN e di fibrati non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). I pazienti in terapia con acido fusidico e VYTORIN devono essere sottoposti a stretto monitoraggio (vedere paragrafo 4.5). Si può prendere in considerazione la sospensione temporanea del trattamento con VYTORIN. **Enzimi epatici.** In studi controllati di somministrazione combinata in cui i pazienti venivano trattati con ezetimibe e simvastatina, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il Limite Superiore della Norma [LSN]) (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di eseguire test della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con VYTORIN e successivamente quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti titolati al dosaggio di 10 mg/80 mg devono sottoporsi ad un ulteriore test prima della titolazione, 3 mesi dopo la titolazione al dosaggio di 10 mg/80 mg, e successivamente a scadenze periodiche (per es., semestrali) per il primo anno di trattamento. Deve essere rivolta particolare attenzione ai pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi sieriche ed in questi pazienti i test ematici devono essere ripetuti prontamente ed eseguiti con maggior frequenza in seguito. Se i livelli di transaminasi mostrano evidenza di progressione, in particolare se aumentano fino a 3 volte il limite superiore della norma e sono persistenti, il trattamento con il farmaco deve essere interrotto. VYTORIN deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che consumano quantità rilevanti di alcol. **Insufficienza epatica.** A causa degli effetti sconosciuti dell'aumento dell'esposizione all'ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, VYTORIN non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2). **Fibrati.** Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia di ezetimibe somministrato con i fibrati; la somministrazione concomitante di VYTORIN e fibrati non è pertanto raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Ciclosporina.** Si deve procedere con cautela nel caso che VYTORIN venga utilizzato in un contesto terapeutico che include l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con VYTORIN e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5). **Anticoagulanti.** Se VYTORIN viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluidione, il valore dell'International Normalised Ratio deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5). **Eccipienti.** I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-

galattosio, non devono assumere questo farmaco. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. Interazioni farmacodinamiche. Interazioni con prodotti medicinali ipolipemizzanti che possono causare miopatia somministrati da soli.** Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, è aumentato durante la somministrazione concomitante di simvastatina con fibrati e niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die). Inoltre una interazione farmacocinetica di simvastatina con gemfibrozil causa un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto, Interazioni farmacocinetiche). I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, che porta alla colestiasi. In uno studio preclinico nei cani, l'ezetimibe ha aumentato il colesterolo nella bile della colestasi (vedere paragrafo 5.3). Anche se la rilevanza di questi dati preclinici per l'uomo è sconosciuta, la somministrazione concomitante di VYTORIN con i fibrati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). **Interazioni farmacocinetiche.** Le raccomandazioni per la prescrizione per i farmaci che interagiscono sono riassunti nella seguente tabella (ulteriori dettagli sono inclusi nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Farmaci interagenti Associati con Aumento del Rischio di Miopatia/Rhabdomiolisi

Agenti interagenti	Raccomandazioni per la prescrizione
Potenti inibitori del CYP3A4:	Controindicato con VYTORIN
Itraconazolo	
Ketoconazolo	
Eritromicina	
Claritromicina	
Telitromicina	
Inibitori della proteasi dell'HIV	
Nefazodone	
Fibrati	Non raccomandati con VYTORIN
Ciclosporina	Non superare 10/10 mg di VYTORIN al giorno
Danazolo	
Amiodarone	Non superare 10/20 mg di VYTORIN al giorno
Verapamil	
Niacina (≥ 1 g/die)	
Diltiazem	Non superare 10/40 mg di VYTORIN al giorno
Acido fusidico	I pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio. Si può prendere in considerazione la sospensione temporanea del trattamento con VYTORIN
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo quando si assume VYTORIN

Effetti di altri prodotti medicinali su VYTORIN. **VYTORIN.** **Niacina:** in uno studio su 15 adulti sani, l'uso concomitante di VYTORIN (10 mg/20 mg al giorno per 7 giorni) ha prodotto un piccolo incremento nei valori medi di AUC della niacina (22%) e dell'acido nicotinurico (19%), somministrati come NIASPAN compresse a rilascio esteso (1000 mg per 2 giorni e 2000 mg per 5 giorni assunti dopo una prima colazione a basso contenuto di grassi). Nello stesso studio, l'uso concomitante di NIASPAN ha prodotto un lieve incremento nei valori medi di AUC di ezetimibe (9%), di ezetimibe totale (26%), della simvastatina (20%) e della simvastatina acida (35%). Questi aumenti non sono considerati clinicamente significativi. Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con dosaggi più alti di simvastatina. **Ezetimibe. Antiacidi:** la somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito il tasso di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione del tasso di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico. **Colestiramina:** la somministrazione concomitante di colestiramina ha diminuito l'area media sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) di circa il 55%. L'ulteriore riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) dovuta all'aggiunta di VYTORIN alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2). **Ciclosporina:** in uno studio su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina > 50 ml/min a dosaggi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe ha dato luogo ad un incremento di 3,4 volte (intervallo di 2,3 - 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale rispetto ad una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio e trattata con ezetimibe da solo ($n = 17$). In un differente studio, un paziente con trapianto renale con insufficienza renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri farmaci, ha mostrato una

esposizione totale all'ezetimibe superiore di 12 volte comparata a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe da solo. In uno studio crossover a due periodi, su dodici soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con ciclosporina 100 mg in dose singola al giorno 7 ha dato luogo ad un incremento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso fra una diminuzione del 10% ed un aumento del 51%) rispetto ad una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non sono stati eseguiti studi controllati sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sulla esposizione a ciclosporina in pazienti con trapianto del rene. Si deve procedere con cautela in caso di inizio della terapia con VYTORIN nel contesto di regimi terapeutici che includono ciclosporina. Nei pazienti trattati con VYTORIN e ciclosporina, si devono monitorare le concentrazioni di ciclosporina (vedere paragrafo 4.4). **Fibrati:** la somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato le concentrazioni totali di ezetimibe di circa 1,5 ed 1,7 volte, rispettivamente. Sebbene tali aumenti non siano ritenuti significativi dal punto di vista clinico, la somministrazione concomitante di VYTORIN con i fibrati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). **Simvastatina.** La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rhabdomiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a 10 volte nell'esposizione della simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte nell'esposizione della simvastatina acida. Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non è evitabile, la terapia con VYTORIN deve essere sospesa nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa VYTORIN con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Ciclosporina:** il rischio di miopatia/rhabdomiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di ciclosporina in particolare ai dosaggi più alti di VYTORIN (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il dosaggio di VYTORIN non deve pertanto superare i 10 mg/10 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con ciclosporina. Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, è stato mostrato come la ciclosporina aumenti l'AUC degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC di simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4. **Danazolo:** il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con i dosaggi più elevati di VYTORIN (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Gemfibrozil:** gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte probabilmente a causa dell'inibizione della glucuronidazione. **Amiodarone e verapamil:** il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico in corso è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia di circa l'1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg o 80 mg e verapamil. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di simvastatina con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte nell'esposizione della simvastatina acida presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di VYTORIN non deve pertanto superare i 10 mg/20 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con amiodarone e verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia probabilmente tale da superare l'aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi. **Diltiazem:** un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia dell'1% nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e diltiazem. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem e simvastatina ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione della simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di VYTORIN non deve pertanto superare i 10 mg/40 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a meno che il beneficio clinico non sia probabilmente tale da superare l'aumento del rischio di miopatia e rhabdomiolisi. **Acido fusidico:** il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può aumentare in caso di somministrazione concomitante di VYTORIN con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4). Non si conoscono vie metaboliche epatiche specifiche per l'acido fusidico; si può tuttavia sospettare che esista un'interazione fra acido fusidico e

inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, metabolizzati dal CYP-3A4. **Succo di pompelmo:** il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo ha dato luogo ad un aumento di 7 volte nella esposizione della simvastatina acida. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo ad un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con VYTORIN deve pertanto essere evitata. **Effetti di VYTORIN sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali.** **Ezetimibe.** In studi preclinici, è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra l'ezetimibe ed i farmaci soggetti a metabolismo da parte dei citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, o N-acetiltransferasi. **Anticoagulanti:** la somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg in monosomministrazione giornaliera) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio su dodici uomini adulti sani. Vi sono state, tuttavia, segnalazioni post-marketing di incrementi dello International Normalised Ratio in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe al warfarin o al fluidione. Se VYTORIN viene aggiunto al warfarin o ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluidione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4). **Simvastatina.** La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa una azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4. **Anticoagulanti orali:** in due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici; il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con VYTORIN e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se il dosaggio di VYTORIN viene modificato od interrotto, si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

4.6 Gravidanza ed allattamento. **Gravidanza.** L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione di farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza deve avere un impatto trascurabile sul rischio a lungo termine associato con l'ipercolesterolemia primaria. **VYTORIN.** VYTORIN è controindicato durante la gravidanza. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di VYTORIN durante la gravidanza. Studi sugli animali sulla terapia di associazione hanno mostrato la presenza di tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). **Simvastatina.** La sicurezza della simvastatina nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute segnalazioni rare di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre alla simvastatina o ad un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente da escludere un aumento nelle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base. Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con simvastatina od altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. Per questa ragione, VYTORIN non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con VYTORIN deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). **Ezetimibe.** Non sono disponibili dati sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza. **Allattamento.** VYTORIN è controindicato durante l'allattamento. Studi sui ratti hanno mostrato che ezetimibe viene secreto nel latte. Non è noto se i componenti attivi di VYTORIN sono secreti nel latte umano (vedere paragrafo 4.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine.** Non sono stati effettuati studi sugli effetti

sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine. Tuttavia in caso di guida o uso di macchine deve essere tenuto presente che è stata segnalata la comparsa di capogiro. **4.8 Effetti indesiderati.** VYTORIN (o la somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina equivalente a VYTORIN) è stato valutato per la sicurezza in più di 3.800 pazienti negli studi clinici. Le frequenze degli eventi avversi sono classificate come segue: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto Rari ($< 1/10.000$) incluse segnalazioni isolate. **VYTORIN. Patologie del sistema nervoso.** Comuni: cefalea. **Patologie gastrointestinali.** Comuni: meteorismo. **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.** Comuni: mialgia. **Indagini diagnostiche.** In studi di somministrazione combinata, l'incidenza degli aumenti delle transaminasi sieriche importanti dal punto di vista clinico (ALT e/o AST $\geq 3 \times$ LSN, valori consecutivi) è stata di 1,7% nei pazienti trattati con VYTORIN. Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi, e sono rientrati ai valori basali dopo interruzione della terapia o nel corso del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Gli aumenti rilevanti dal punto di vista clinico della CK ($\geq 10 \times$ LSN) sono stati osservati nello 0,2% dei pazienti trattati con VYTORIN. **Esperienza Post-marketing.** Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate nell'uso post-marketing con VYTORIN o nel corso di studi clinici o durante l'uso post-marketing con uno dei componenti individuali. **Patologie del sistema emolinfopoietico:** trombocitopenia, anemia. **Patologie del sistema nervoso:** capogiro, parestesia, neuropatia periferica. **Patologie gastrointestinali:** stipsi, dolore addominale, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, pancreatite. **Patologie epatobiliari:** epatite/ittero, insufficienza epatica, colelitiasi, colecistite. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** prurito, alopecia, reazioni di ipersensibilità, incluse eruzione cutanea, orticaria, anafilassi, angioedema. **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** artralgia, crampi muscolari, miopatia/rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** astenia, faticabilità. **Disturbi psichiatrici:** depressione. È stata segnalata raramente una apparente sindrome da ipersensibilità che ha incluso alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, artrite ed artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere. **Indagini diagnostiche:** aumento delle transaminasi, aumento della CK, aumenti della γ -glutamyl transpeptidasi, fosfatasi alcalina elevata. **4.9 Sovradosaggio. VYTORIN.** In caso di sovradosaggio, devono essere impiegate misure sintomatiche e di supporto. La somministrazione concomitante di ezetimibe (1.000 mg/kg) e simvastatina (1.000 mg/kg) è stata ben tollerata negli studi di tossicità acuta orale nei topi e nei ratti. In questi animali non sono stati osservati segni clinici di tossicità. La stima della DL₅₀ orale per entrambe le specie è stata ezetimibe ≥ 1.000 mg/kg/simvastatina ≥ 1.000 mg/kg. **Ezetimibe.** Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/die a 15 soggetti sani per un periodo fino a 14 giorni, o di 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni è stata generalmente ben tollerata. Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio; la maggior parte di essi non è stata associata con esperienze avverse. Le esperienze avverse riportate non sono state serie. Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo dosi singole per via orale di 5.000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/kg in cani. **Simvastatina.** Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio; la massima dose assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza sequele. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.** **5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Gruppo farmacoterapeutico: inibitori dell'HMG-CoA reductasi in associazione con altri agenti farmacologici che modificano il profilo lipidico, codice ATC: C10BA02. VYTORIN (ezetimibe/simvastatina) è un prodotto ipolipemizzante che inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali e inibisce la sintesi endogena del colesterolo. Meccanismo d'azione: **VYTORIN.** Il colesterolo plasmatico è derivato dall'assorbimento intestinale e dalla sintesi endogena. VYTORIN contiene ezetimibe e simvastatina, due composti ipolipemizzanti con meccanismi d'azione complementari. VYTORIN riduce i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), C-LDL, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridi (TG), e colesterolo delle lipoproteine non ad alta densità (C-non-HDL), ed aumenta il colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) attraverso la doppia inibizione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo. **Ezetimibe.** L'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo. L'ezetimibe è attivo per via orale ed ha un meccanismo d'azione che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (per es.: statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like

1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli. L'ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue ed inibisce l'assorbimento del colesterolo, determinando una diminuzione del passaggio del colesterolo intestinale al fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e questi due meccanismi distinti producono una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane su 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento intestinale del colesterolo del 54% rispetto al placebo. È stata eseguita una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo. L'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del [¹⁴C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo, o di vitamine liposolubili A e D. **Simvastatina.** A seguito di ingestione orale la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma beta-idrossiacida attiva che ha una potente attività inibitoria sulla HMG-CoA reductasi (3 idrossi-3-metilglutaril CoA reductasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, uno step precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo. La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzata principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione dell'LDL di simvastatina può riguardare sia la riduzione della concentrazione del colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre la simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce i TG plasmatici. Come risultato di queste alterazioni i rapporti tra colesterolo totale/C-HDL e C-LDL/C-HDL sono ridotti. **STUDI CLINICI.** In studi clinici controllati, VYTORIN ha ridotto significativamente C-totale, C-LDL, Apo B, TG, ed il C-non-HDL, e ha aumentato C-HDL nei pazienti con ipercolesterolemia. **Ipercolesterolemia primaria.** In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, di 8 settimane, 240 pazienti con ipercolesterolemia già in monoterapia con simvastatina e che non avevano raggiunto l'obiettivo per il C-LDL secondo il National Cholesterol Education Program (NCEP) (da 2,6 a 4,1 mmol/l [da 100 a 160 mg/dl] a seconda delle caratteristiche al basale) sono stati randomizzati a ricevere o ezetimibe 10 mg o placebo in aggiunta alla loro preesistente terapia con simvastatina. Fra i pazienti trattati con simvastatina che non avevano raggiunto l'obiettivo di C-LDL al basale (~80%), un numero significativamente maggiore di pazienti randomizzati all'ezetimibe somministrato con simvastatina hanno raggiunto l'obiettivo di C-LDL all'endpoint dello studio rispetto ai pazienti randomizzati a placebo somministrato in concomitanza con simvastatina, 76% e 21,5%, rispettivamente. Le riduzioni corrispondenti del C-LDL per ezetimibe o placebo somministrato in concomitanza a simvastatina sono state significativamente differenti (27% e 3%, rispettivamente). Inoltre ezetimibe, somministrato in concomitanza ad una terapia con simvastatina, ha diminuito in misura significativa il C-totale, l'Apo B, i TG rispetto al placebo somministrato in concomitanza a simvastatina. In uno studio multicentrico in doppio cieco di 24 settimane, 214 pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con tiazolidinedioni (rosiglitazone e pioglitazone) per un minimo di 3 mesi e simvastatina 20 mg per un minimo di 6 settimane con un C-LDL medio di 2,4 mmol/L (93 mg/dl), sono stati randomizzati a ricevere o simvastatina 40 mg o la somministrazione concomitante di ingredienti attivi equivalenti a VYTORIN 10 mg/20 mg. VYTORIN 10 mg/20 mg è risultato significativamente più efficace rispetto al raddoppiamento del dosaggio di simvastatina a 40 mg nel ridurre ulteriormente il C-LDL (-21% e 0%, rispettivamente), il C-totale (-14% e -1%, rispettivamente), l'Apo B (-14% e -2%, rispettivamente) e il C-non-HDL (-20% e -2%, rispettivamente) oltre le riduzioni osservate con simvastatina 20 mg. I risultati per il C-HDL e i TG fra i due gruppi di trattamento non sono stati significativamente differenti. I risultati non sono stati influenzati dal tipo di trattamento con tiazolidinedioni. L'efficacia dei diversi dosaggi di VYTORIN (da 10 mg/10 mg a 10 mg/80 mg/die) è stata dimostrata in uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, di 12 settimane, che ha incluso tutti i dosaggi disponibili di VYTORIN e tutti i relativi dosaggi di simvastatina. Nel confronto dei pazienti trattati con tutti i dosaggi di VYTORIN con i pazienti trattati con tutti i dosaggi di simvastatina, VYTORIN ha ridotto in misura significativa C-totale, C-LDL e TG (vedere Tabella 1) e anche Apo B (-42% e -29%, rispettivamente), C-nonHDL (-49% e -34%, rispettivamente) e proteina C reattiva (-33% e -9%, rispettivamente). Gli effetti di VYTORIN sul C-HDL sono risultati simili agli effetti osservati con simvastatina. Un'ulteriore analisi ha mostrato che VYTORIN ha aumentato in misura significativa il C-HDL rispetto al placebo.

Tabella 1. Risposta a VYTORIN nei pazienti con ipercolesterolemia primaria (variazione media^a % dal basale in assenza di trattamento^b)

Trattamento (Dosaggio giornaliero)	N	C totale	C-LDL	C-HDL	TG ^a
Dati combinati (tutti i dosaggi di VYTORIN) ^a	353	-38	-53	+8	-28
Dati combinati (tutti i dosaggi di simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
VYTORIN per dosaggio					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatina per dosaggio					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Per i trigliceridi, deviazione mediana % dal basale. ^b Basale – non in trattamento farmacologico ipolipemizzante. ^c Dosaggi combinati di VYTORIN (10/10-10/80) hanno ridotto significativamente C- totale, C-LDL-C e TG, rispetto a simvastatina, e hanno aumentato significativamente il C-HDL rispetto al placebo.

In uno studio con disegno simile, i risultati per tutti i parametri lipidici sono risultati generalmente coerenti. In una analisi combinata di questi due studi, la risposta lipidica a VYTORIN è stata simile in pazienti con livelli di TG maggiori o minori di 200 mg/dl. VYTORIN contiene simvastatina. In due ampi studi clinici controllati con placebo, *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) (20-40 mg n = 4.444 pazienti) e *Heart Protection Study* (40 mg; n = 20.536 pazienti), è stato valutato l'effetto della terapia con simvastatina in pazienti ad alto rischio di eventi coronarici dovuti a cardiopatia coronarica in atto, diabete, vasculopatia periferica, storia di ictus o di altre malattie cerebrovascolari. Il trattamento con simvastatina ha provato di poter ridurre: il rischio di mortalità globale attraverso la riduzione dei decessi dovuti a CHD; il rischio di infarto del Miocardio non fatale e di ictus; e la necessità di intervento chirurgico con procedure di rivascularizzazione coronarica e non-coronarica. Gli studi per dimostrare l'efficacia di VYTORIN nella prevenzione delle complicazioni dell'aterosclerosi non sono stati completati. **Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote).** È stato effettuato uno studio in doppio cieco, randomizzato, di 12 settimane, in pazienti con una diagnosi clinica e/o genotipica di IF omozigote. Sono stati analizzati i dati di un sottogruppo di pazienti (n = 14) trattati con simvastatina 40 mg al basale. L'aumento del dosaggio di simvastatina da 40 a 80 mg (n = 5) ha prodotto una riduzione del C-LDL del 13% dal basale rispetto alla simvastatina 40 mg. La somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina equivalente a VYTORIN (10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg combinate, n = 9) ha prodotto una riduzione di C-LDL del 23% dal basale rispetto alla simvastatina 40 mg. Nei pazienti in somministrazione concomitante con ezetimibe e simvastatina equivalenti a VYTORIN (10 mg/80 mg, n = 5), è stata prodotta una riduzione del C-LDL del 29% dal basale rispetto a simvastatina 40 mg. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative durante la somministrazione concomitante di ezetimibe con simvastatina. **Assorbimento. VYTORIN.** VYTORIN è bioequivalente alla somministrazione concomitante di ezetimibe con simvastatina. **Ezetimibe.** A seguito di somministrazione orale, l'ezetimibe viene assorbito rapidamente ed estensivamente coniugato al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. La biodisponibilità assoluta di ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto ad iniezione. La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe somministrato in compresse da 10 mg. **Simvastatina.** La disponibilità del β-idrossiacido attivo per la circolazione sistemica dopo una dose orale di simvastatina è risultata essere inferiore al 5% della dose, in linea con l'estesa estrazione epatica di primo passaggio. I metaboliti principali della simvastatina presenti nel plasma umano sono il β-idrossiacido e quattro altri metaboliti attivi. Rispetto al digiuno, i profili plasmatici di entrambi gli inibitori totali e attivi non sono stati modificati dalla somministrazione di simvastatina su-

bito prima di un pasto standard. **Distribuzione. Ezetimibe.** Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano per il 99,7% e per l'88-92%, rispettivamente. **Simvastatina.** Sia la simvastatina che il β-idrossiacido sono legati alle proteine plasmatiche umane (95%). Le farmacocinetiche delle dosi singole e multiple di simvastatina hanno mostrato che non si è verificato accumulo del farmaco dopo dosaggio multiplo. In tutti gli studi di farmacocinetica di cui sopra, la massima concentrazione degli inibitori si è verificata da 1,3 a 2,4 ore post-dose. **Biotrasformazione. Ezetimibe.** L'ezetimibe viene metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con successiva escrezione biliare. È stato osservato un minimo metabolismo ossidativo (una reazione di fase I) in tutte le specie valutate. Ezetimibe ed ezetimibe glucuronide sono i principali composti farmacoderivati rinvenuti nel plasma, e costituiscono circa il 10-20% e l'80-90% del totale del farmaco presente nel plasma, rispettivamente. Sia l'ezetimibe che l'ezetimibe-glucuronide sono lentamente eliminati dal plasma con evidenza di significativo ciclo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore. **Simvastatina.** La simvastatina è un lattone inattivo che è rapidamente idrolizzato *in vivo* nel corrispondente β-idrossiacido, un potente inibitore dell'HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene principalmente a livello epatico; il tasso di idrolisi nel plasma umano è molto lento. Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e va incontro ad una pronta estrazione di primo passaggio a livello epatico. L'estrazione nel fegato è dipendente dal flusso ematico epatico. Il fegato è il suo sito primario di azione, con successiva escrezione di sostanze equivalenti nella bile. La disponibilità del farmaco attivo nella circolazione sistemica è pertanto bassa. Dopo somministrazione endovenosa del metabolita β-idrossiacido, l'emivita media di esso è stata di 1,9 ore. **Eliminazione. Ezetimibe.** A seguito di somministrazione orale di ¹⁴C ezetimibe (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale rendeva conto di circa il 93% della radioattività totale del plasma. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stata rinvenuta nelle feci e nelle urine, rispettivamente, nel corso di un periodo di 10 giorni di raccolta dei campioni. Dopo 48 ore, non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma. **Simvastatina.** Dopo somministrazione di una dose orale di simvastatina nell'uomo, il 13% della radioattività è stata escreta nelle urine ed il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta le sostanze equivalenti escrete nella bile così come il farmaco non assorbito. Dopo la somministrazione endovenosa del metabolita β-idrossiacido, solo una media dello 0,3% della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come inibitori. **Popolazioni speciali. Pazienti pediatrici.** L'assorbimento ed il metabolismo di ezetimibe sono simili nei bambini e negli adolescenti (dai 10 ai 18 anni) e negli adulti. Sulla base dell'ezetimibe totale non vi sono differenze farmacocinetiche fra adolescenti ed adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica < 10 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e in pazienti adolescenti (età 9-17 anni) è stata limitata a pazienti con IF omozigote o sitosterolemia (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti geriatrici.** Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono di circa due volte maggiori negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe (vedere paragrafo 4.2). **Insufficienza epatica.** A seguito della somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe, l'area media sotto la curva (AUC) per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child Pugh 5 o 6), rispetto a soggetti sani. In uno studio di 14 giorni a dose multipla (10 mg/die) in pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child Pugh da 7 a 9), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte al giorno 1 ed al giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione ad ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (punteggio di Child Pugh > 9), l'ezetimibe non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Insufficienza renale. Ezetimibe.** Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n = 8; CrCl media ≤ 30 ml/min), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n = 9) (vedere paragrafo 4.2). Un ulteriore paziente in questo studio (post trapianto del rene e trattato con terapia farmacologica multipla comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione all'ezetimibe totale maggiore di 12 volte. **Simvastatina.** In uno studio con pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), le concentrazioni plasmatiche degli inibitori totali dopo una dose singola di un inibitore della HMG-CoA reduttasi correlato sono risultate di circa due volte superiori rispetto a quelle di volontari sani. **Sesso.** Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente maggiori (circa 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono pa-

ragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe. **5.3 Dati preclinici di sicurezza. VYTORIN.** In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e simvastatina gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche nella somministrazione concomitante. Interazioni di questo genere non si sono verificate negli studi clinici. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosaggi di diverse volte maggiori rispetto al dosaggio terapeutico nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per la simvastatina e 1.800 volte il livello di AUC per il metabolita attivo). Non vi è stata evidenza che la somministrazione concomitante di ezetimibe abbia avuto effetti sul potenziale miotossico della simvastatina. In cani in somministrazione concomitante con ezetimibe e statine, a basse esposizioni (< 1 volta l'AUC nell'uomo) sono stati osservati alcuni effetti epatici. Sono stati osservati aumenti marcati degli enzimi epatici (ALT, AST) in assenza di necrosi tissutale. In cani in somministrazione concomitante con ezetimibe e simvastatina sono state osservate alterazioni patologiche dei reperti istologici (iperplasia dei dotti biliari, accumulo di pigmento, infiltrazione di cellule mononucleate ed epatociti piccoli). Queste alterazioni non sono andate incontro ad evoluzione con esposizioni al dosaggio prolungate fino a 14 mesi. Dopo l'interruzione dell'esposizione è stato osservato un recupero globale dei reperti epatici. Si tratta di dati in linea con quelli descritti con gli inibitori del HMG-CoA o attribuiti ai livelli molto limitati di colesterolo raggiunti nei cani in studio. La somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina non è risultata teratogena nei ratti. In conigli femmina in gravidanza è stato osservato un limitato numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre caudali, ridotto numero delle vertebre caudali). In una serie di saggi *in vivo* ed *in vitro* l'ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con simvastatina, non ha mostrato potenziale genotossico. **Ezetimibe.** Studi sull'animale di tossicità cronica con ezetimibe non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. Nel cane trattato per 4 settimane con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/die) la concentrazione di colesterolo nella bile è aumentata da un fattore di 2,5 a 3,5. Tuttavia in uno studio di un anno sul cane trattato con dosi fino a 300 mg/kg/die non è stato osservato un aumento di incidenza di coledoliti o altri effetti epatobiliari. Il valore clinico di questi dati per l'uomo non è noto. Un rischio di litogenesi associato con l'uso terapeutico dell'ezetimibe non può essere escluso. I test di cancerogenicità a lungo termine sull'ezetimibe sono risultati negativi. L'ezetimibe non ha alcun effetto sulla fertilità in entrambi i sessi nel ratto, né è stata rilevata teratogenicità nel ratto o nel coniglio, né è stato alterato lo sviluppo pre o post natale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in femmine di ratto e coniglio gravide che avevano ricevuto dosi multiple di 1.000 mg/kg/die. **Simvastatina.** Sulla base di studi convenzionali di farmacodinamica sugli animali, tossicità al dosaggio ripetuto, genotossicità e cancerogenicità, non vi sono per il paziente altri rischi oltre a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Ai dosaggi massimi tollerati sia nel ratto che nel coniglio, la simvastatina non ha dato luogo a malformazioni fetali, e non ha prodotto effetti su fertilità, funzione riproduttiva o sviluppo neonatale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Idrossianisolo butilato - Acido citrico monoidrato - Croscarmellosa sodica - Ipromellosa - Lattosio monoidrato - Magnesio stearato - Cellulosa microcristallina - Propile gallato. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Non conservare al di sopra dei 30 °C. Blister: conservare nella confezione originale. Flaconi: tenere il flacone ermeticamente chiuso. **6.5 Natura e contenuto della confezione.** VYTORIN 10 mg/10 mg, 10 mg/20mg e 10 mg/40 mg. Flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura a prova di bambino in polipropilene e gel di silicio essiccante, sigillato con apposita linguetta, contenente 100 compresse. VYTORIN 10 mg/10 mg. Blister in PVC/Alluminio poliamide saldato ad una sfoglia di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 o 300 compresse. Blister monodose in PVC/alluminio poliamide saldato ad una sfoglia di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 30, 50, 100 o 300 compresse. VYTORIN 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg. Blister opaco in polichlorotrifluoroetilene/PVC saldato ad una sfoglia di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 o

300 compresse. Blister monodose in polichlorotrifluoroetilene/PVC saldato ad una sfoglia di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 30, 50, 100 o 300 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** MSD-SP Limited - Hertford Road, UK-Hoddesdon, Hertfordshire - EN119BU Regno Unito. Tel +44 1992 452206 - Fax +44 1992 479191. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 100 compresse in flacone da 10 mg/10 mg AIC n. 036690016/M - 7 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690028/M - 10 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690030/M - 14 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690042/M - 28 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690055/M - 30 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690067/M - 50 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690079/M - 56 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690081/M - 98 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690093/M - 100 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690105/M - 300 compresse in blister da 10 mg/10 mg AIC n. 036690117/M - 30 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg AIC n. 036690129/M - 50 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg AIC n. 036690131/M - 100 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg AIC n. 036690143/M - 300 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg AIC n. 036690156/M - 100 compresse in flacone da 10 mg/20 mg AIC n. 036690168/M - 7 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690170/M - 10 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690182/M - 14 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690194/M - 28 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690206/M - 30 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690218/M - 50 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690220/M - 56 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690232/M - 98 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690244/M - 100 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690257/M - 300 compresse in blister da 10 mg/20 mg AIC n. 036690269/M - 30 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg AIC n. 036690271/M - 50 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg AIC n. 036690283/M - 100 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg AIC n. 036690295/M - 300 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg AIC n. 036690307/M - 100 compresse in flacone da 10 mg/40 mg AIC n. 036690319/M - 7 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690321/M - 10 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690333/M - 14 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690345/M - 28 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690358/M - 30 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690360/M - 50 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690372/M - 56 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690384/M - 98 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690396/M - 100 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690408/M - 300 compresse in blister da 10 mg/40 mg AIC n. 036690410/M - 30 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg AIC n. 036690422/M - 50 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg AIC n. 036690434/M - 100 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg AIC n. 036690446/M - 300 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg AIC n. 036690459/M - 7 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690461/M - 10 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690473/M - 14 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690485/M - 28 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690497/M - 30 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690509/M - 50 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690511/M - 56 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690523/M - 98 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690535/M - 100 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690547/M - 300 compresse in blister da 10 mg/80 mg AIC n. 036690550/M - 30 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg AIC n. 036690562/M - 50 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg AIC n. 036690574/M - 100 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg AIC n. 036690586/M - 300 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg AIC n. 036690598/M. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Agosto 2005. **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO.** Settembre 2009.

Confezione e prezzi: • VYTORIN 10 mg/10 mg - Classe A Nota 13 - prezzo al pubblico € 63,84 • VYTORIN 10 mg/20 mg - Classe A Nota 13 - prezzo al pubblico € 75,24 • VYTORIN 10 mg/40 mg - Classe A Nota 13 - prezzo al pubblico € 86,64. (Determinazione AIFA del 27/02/07).



VYTORIN

ezetimibe/simvastatina ^{C10BA02}

L'innovazione

per una elevata
riduzione
del colesterolo.⁽¹⁾

Cod. E203EZE20

Depositato presso AIFA il 12 Novembre 2009

 Schering-Plough

1. Murdoch D., Scott L.J. "Ezetimibe/Simvastatin" Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2004; 4 (6): 405-422