

IPERLIPOPROTEINEMIA

E' caratterizzata da eccessivi livelli di colesterolo e trigliceridi trasportati nel plasma sotto forma di lipoproteine, macromolecole globulari contenenti:

- a) Nucleo con lipidi non polari (esteri del colesterolo e trigliceridi).
- b) Rivestimento esterno polare con fosfolipidi, colesterolo libero ed apoproteine.

Si distinguono 6 principali classi di lipoproteine :

- 1) Chilomicroni Si formano nella mucosa intestinale da colesterolo e trigliceridi della dieta. Passano nel sistema linfatico e poi nel torrente circolatorio. Hanno dimensioni di 80-500 nm.
- 2) Frammenti di chilomicroni Si originano dai primi ad opera della lipoproteina lipasi degli endoteli capillari. Hanno più colesterolo che trigliceridi.
- 3) VLDL (Very Low Density Lipoproteins). Hanno dimensioni di 30-80 nm. Contengono più trigliceridi che colesterolo. Sono secrete dal fegato, dopo elevato apporto calorico.
- 4) IDL (Intermediate Density). Si originano dalle VLDL per azione della lipoproteina lipasi e contengono soprattutto colesterolo.
- 5) LDL (Low Density). Sono prive di trigliceridi, hanno solo colesterolo. (60-70% del colesterolo nel plasma!!!). Hanno dimensioni di 18-28 nm.
- 6) HDL (High Density). Assorbono colesterolo libero nel plasma, che dopo esterificazione viene trasferito al fegato e ai tessuti.

Le lipoproteine sono eliminate non solo dal fegato. Quando la loro concentrazione è elevata si ha anche sensibile deposito in macrofagi della parete arteriosa e nei macrofagi dei tendini e della cute.

Si possono avere:

ATEROMI: letteralmente "poltiglia". Formazione contenente al suo interno materiale amorfo ed untuoso costituito da lipidi, la cui composizione è analoga a quella del plasma. Il passaggio di lipidi dal plasma verso la parete arteriosa è un processo attivo. Si accumulano ateromi se c'è danno funzionale dell'endotelio.

XANTOMI: piccoli tumori di colore giallastro, ad alto contenuto di colesterolo.

PANCREATITE ACUTA: può esser conseguenza di aumenti delle VLDL e di chilomicroni. E' frequente in soggetti con alte concentrazioni di trigliceridi.

Per le HDL è stata evidenziata correlazione negativa tra la loro concentrazione nel plasma ed il rischio di malattie cardiache coronariche.

Nelle donne in periodo pre-menopausale si hanno più alti livelli di HDL e più alto rapporto HDL/LDL.

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Numerosi studi epidemiologici e clinici documentano i vantaggi ai fini della prevenzione e terapia delle malattie cardiovascolari derivanti da:

- riduzione del colesterolo totale
- riduzione del colesterolo associato ad LDL

- aumento di HDL
- Un contributo in tal senso può esser dato dalla dieta ipocalorica e povera in colesterolo. Allo scopo è opportuno favorire assunzione di acidi grassi vegetali polinsaturi perché riducono LDL-colesterolo.

APPROCCI FARMACOLOGICI

1. Inibire l'assorbimento del colesterolo

Il colesterolo viene assorbito nella parte proximale dell'intestino. Nell'enterocita il colesterolo viene esterificato dall'acilCOA-colesterolo aciltrasferasi. L'estere entra a far parte dei chilomicroni.

Possono ridurre l'assorbimento di colesterolo:

Fitosteroli

Comprendono 5-steroli e 5-steroli ridotti (stanoli). Sono steroli vegetali di struttura simile al colesterolo. Una dose di 2 g al giorno riduce le LDL del 10%.

Resine a scambio ionico

Comprendono il colestipol e la colestiramina

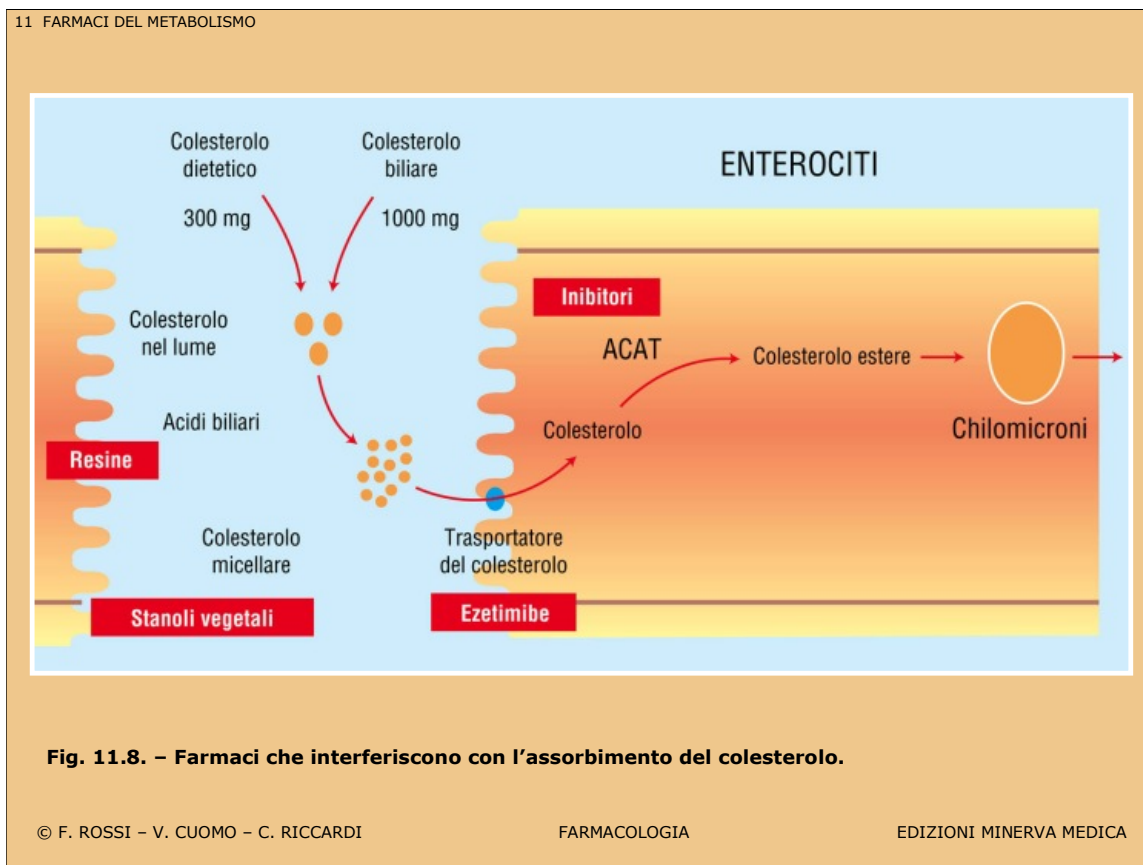
FARMACODINAMIA

Non vengono assorbite dall'intestino.

Legano gli acidi biliari e perciò ostacolano l'assorbimento di colesterolo.

La ridotta disponibilità di colesterolo fa aumentare i recettori per le LDL sull'epatocita.

Aumenta anche la produzione di enzima microsomiale idrolasi che converte colesterolo ad acidi biliari.



TOSSICITA'

Possono indurre

- Nausea
- Stipsi
- Dolori addominali
- Ridotto assorbimento di vitamine liposolubili

Possono ridurre l'assorbimento di molti farmaci somministrati per via orale (somministrarli 1 ora prima o 4 ore dopo la resina)

Ezetimibe

FARMACODINAMIA

Inibisce selettivamente l'assorbimento del colesterolo, inibendo il trasportatore di questo (la proteina Niemann-Pick C1 like 1)

Riduce le LDL di circa il 18-20%; se associato a statine si ha riduzione aggiuntiva di ulteriore 20%.

FARMACOCINETICA

Viene trasformato nel fegato nel metabolita attivo glucuronide; questo viene poi eliminato nell'intestino dove esercita la sua azione.

TOSSICITA'

Il farmaco è ben tollerato, però in associazione con statine fa aumentare le transaminasi in misura marcata.

2. Inibire la sintesi del colesterolo

Statine (ovvero Inibitori della HMG CoA Redattasi)

La 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA-reduttasi catalizza la conversione di HMGCoA a mevalonato, tappa limitante nella formazione di colesterolo.

I primi inibitori di origine naturale (mevastatina e lovastatina) sono stati isolati da colture microbiche, mentre gli altri sono di origine sintetica.

Attualmente sono in commercio in Italia simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina.

FARMACIDINAMIA

L'idrossiacido che compare nella molecola di questi inibitori ha spiccate analogie strutturali con l'HMGCoA (substrato dell'enzima).

Riescono pertanto ad evocare inibizione reversibile e competitiva dell'enzima.

Comunque questo meccanismo ha rilevanza soprattutto all'inizio del trattamento, perché la somministrazione di inibitore scatena aumentata sintesi cellulare della redattasi. Il marcato effetto di questi inibitori nel trattamento cronico è da ascrivere ad aumentata sintesi di recettori per le LDL.

- Provocano marcata riduzione delle LDL (20-60%).
- Riduzione delle VLDL.
- Incremento delle HDL (10-13%).

Più di recente sono stati dimostrati anche interessanti effetti "non lipidici" delle statine:

- miglioramento della funzione endoteliale
- effetto di stabilizzazione della placca ateromica attraverso
 - riduzione del deposito di lipidi,
 - riduzione della infiltrazione di macrofagi,
 - aumento del collagene
- effetto antitrombotico

FARMACOCINETICA

Bassa è l'eliminazione escretiva nelle urine.

Per lo più le statine sono metabolizzate soprattutto dai CYP3A4 e CYP2C9.

TOSSICITA'

- Disturbi gastrointestinali,
- aumento delle transaminasi epatiche,
- miopatie (raramente rabdomiolisi)
- possibile cataratta.

IMPIEGO TERAPEUTICO

- Sono farmaci di scelta in soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote.
- Sono usati per ipercolesterolemie primarie che secondarie.
- Sono raccomandate nel post-infarto.

Fibrati

Comprendono il clofibrato il fenofibrato, il bezafibrato, il gemfibrozil.

FARMACODINAMIA

Recenti acquisizioni hanno dimostrato che i fibrati agiscono attivando il PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor α).

Si tratta di recettori nucleari attivati da acidi grassi e loro derivati, che controllano la trascrizione genica.

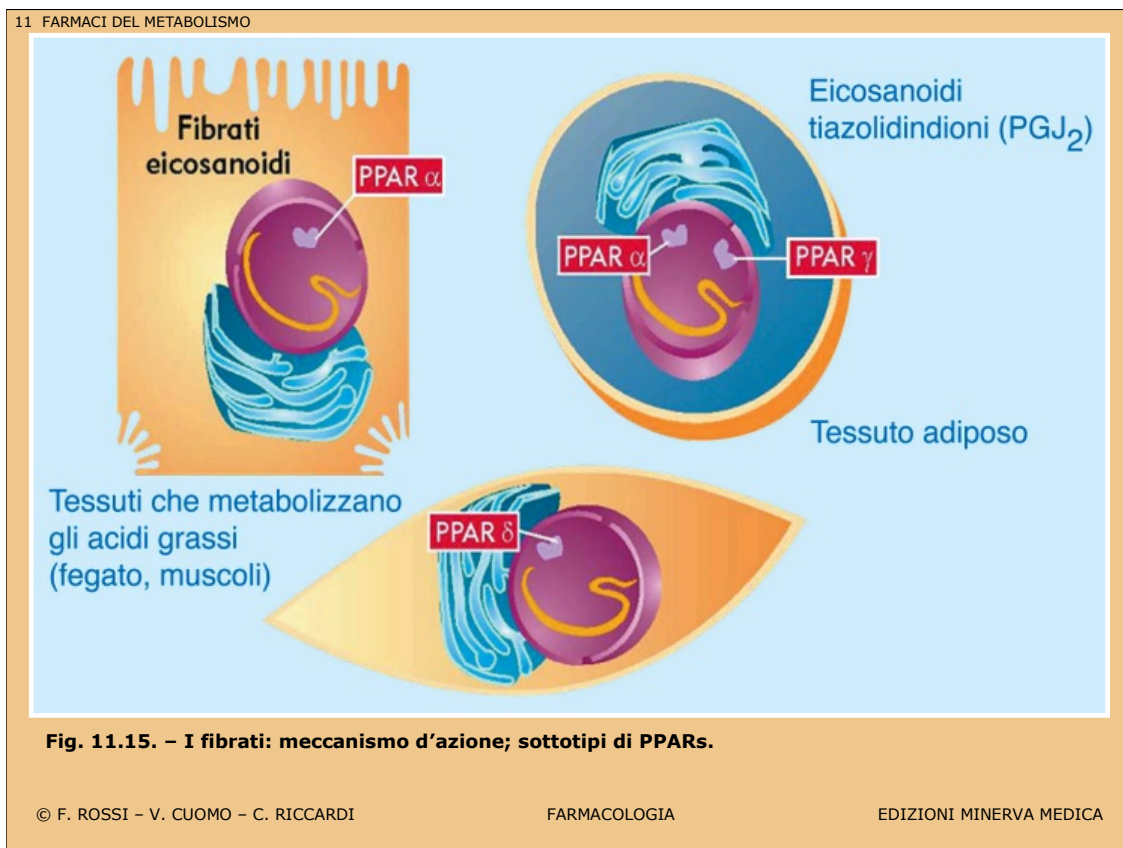
Sono stati identificati 3 sottotipi di recettori

IL PPAR α controlla il metabolismo lipidico e lipoproteico

Il PPAR γ controlla la adipogenesi ed è influenzato dall'insulina

Diminuiscono le VLDL (30-50%)

Le LDL diminuiscono di poco (10%).
Aumentano le HDL (10%)
Calano marcatamente i livelli di trigliceridi (40%)



L'effetto sui trigliceridi è legato a

- **Aumentata espressione della lipoproteina lipasi**
- **riduzione della espressione di apolipoproteina C-III che inibisce la lipasi lipoproteica**
- **aumento della espressione del recettore scavenger classe B1 che media uptake di esteri del colesterolo nel fegato**
- **favorisce efflusso di trigliceridi e colesterolo dalle cellule per aumento mRNA per la proteina ATP-Binding cassette transporter A1.**

FARMACOCINETICA

Rapido e completo assorbimento gastrointestinale.

Eliminazione renale come glicuronidi.

TOSSICITA'

1) Dolore addominale

2) mialgie

3) Possibile aumentato incidenza di alcoli biliari

IMPIEGO TERAPEUTICO

L'uso principale è nel trattamento della ipertrigliceridemia

PROBUCOL

E' un antiossidante lipofilo strutturalmente correlato all'ossitoluene.

EFFETTI FARMACOLOGICI

Ha effetti trascurabili su VLDL e trigliceridi.

Abbassa le LDL (10%) ma abbassa ancora di più le HDL.

Provoca notevole riduzione degli xantomi cutanei e tendinei.

Per la riduzione molto modesta delle LDL il meccanismo è sconosciuto.

Per la riduzione delle HDL l'effetto sembra dovuta a ridotta sintesi di apoproteina A1 e A2.

La riduzione degli xantomi sembra dovuta al suo effetto antiossidante. Infatti i macrofagi degli endoteli vasali riconoscono ed inglobano le LDL ossidate.

FARMACOCINETICA

Solo il 10% viene assorbito per os.

Soprattutto eliminazione biliare.

EFFETTI INDESIDERATI

Diarrea e dolore addominale.

Possibili aritmie cardiache se la dieta è ricca di colesterolo.