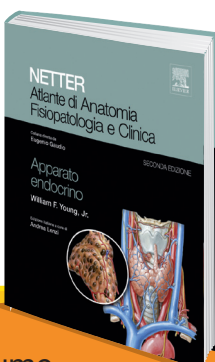


NETTER

Atlante di Anatomia
Fisiopatologia e Clinica

Apparato endocrino



CLICCA QUI
per acquistare il volume

William F. Young, Jr., MD, MSc

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

NETTER

Atlante di Anatomia Fisiopatologia e Clinica

Collana diretta da
Eugenio Gaudio

SECONDA EDIZIONE

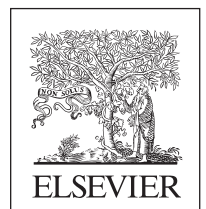
Apparato endocrino

Edizione italiana a cura di
Andrea Lenzi

Con la collaborazione di
Elisa Giannetta

Illustrazioni di
Frank H. Netter, MD
Carlos A.G. Machado, MD

James A. Perkins, MS, MFA
John A. Craig, MD
Kristen Wienandt Marzejon, MS, MFA



Titolo originale dell'opera:

**THE NETTER COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS:
ENDOCRINE SYSTEM, Volume 2, Second Edition**

Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

All rights reserved.

ISBN 978-1-4160-6388-9

This translation is published by arrangement with Elsevier Inc.

Tutte le copie devono portare il contrassegno della SIAE

Publishing Director: Valeria Brancolini

Books & Bespoke Publishing Manager: Tiziano Strambini

Acquisition Editor: Alessandra Mutignani

Development Editor: Paola Leschiera, Michela Del Zoppo

Operations Director: Antonio Boezio

Books Team Manager: Paola Sammaritano

Books Project Manager: Chiara Cucinella

Creative Director: Giorgio Gandolfo

Traduzione dalla lingua inglese, per conto di Elsevier Srl, a cura di: Silvia Codo, Cristina Alberici, Silvia De Ponti,
Maria Vittoria Bianca, Grazia Pula (Trans-Edit Group Srl, Milano)

Coordinamento della traduzione: Silvia Codo, Eliana Tosoni (Trans-Edit Group Srl, Milano)

Redazione: Trans-Edit Group Srl, Milano

© Elsevier Srl - Tutti i diritti riservati

2002 - I edizione - Masson SpA

2012 - II edizione

ISBN 978-88-214-3250-7

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro. Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.



ELSEVIER

Elsevier Srl

Via Paleocapa 7, 20121 Milano

Tel. 02.88.184.1

www.elsevier.it

Printed in China

Finito di stampare nel mese di marzo 2012 presso "1010 Printing International" Limited, Hong Kong

CURATORI DELL'EDIZIONE ITALIANA

Eugenio Gaudio

Professore Ordinario di Anatomia Umana
Preside della Facoltà di Medicina e Farmacia
Sapienza Università di Roma
Presidente della Società Italiana di Anatomia
e Istologia

Andrea Lenzi

Professore Ordinario di Endocrinologia
Direttore del Dipartimento di Fisiopatologia Medica
Sapienza Università di Roma

Con la collaborazione di:

Elisa Giannetta

Medico chirurgo, PhD
Dipartimento di Fisiopatologia Medica
Sapienza Università di Roma

PRESENTAZIONE DELL'EDIZIONE ITALIANA

La collana di Anatomia, Fisiopatologia e Clinica illustrata dalle famose tavole di Frank H. Netter è diventata negli anni leggendaria, oltre a essere un punto di riferimento per gli studenti, gli studiosi e i professionisti medici.

La caratteristica fondamentale delle tavole del Dr. Netter è stata quella di unire felicemente la chiarezza del disegno con la bellezza artistica e la precisione scientifica dello specifico problema medico affrontato.

Era pertanto molto attesa e matura la presentazione di una seconda edizione che, assieme alle storiche e immortali tavole di Netter, comprendesse un doveroso aggiornamento dei testi, adeguati al tumultuoso rinnovamento delle informazioni, assieme alla presenza di nuove illustrazioni.

Il Dr. Carlos Machado, a volte affiancato da altri autori, si è rivelato il degno successore di Netter, del quale ha saputo ereditare la felice fusione di scienza, arte e chiarezza espositiva: il lettore potrà apprezzarne i pregevoli risultati e la feconda comunicativa.

Altra caratteristica chiave dell'opera è stata, ed è rimasta, l'organizzazione sistematica, che prevede l'inserimento delle materie di base in un contesto clinico armonizzando, secondo i più moderni concetti dell'andragogia medica, le nozioni di anatomia, fisiologia e patologia con quelle più squisitamente cliniche.

L'opera comprende numerose tabelle riassuntive che illustrano alcuni meccanismi fisiopatologici fondamentali, assieme a nuove

tavole che trattano argomenti completamente nuovi rispetto alle precedenti edizioni e a utilissime tabelle di epidemiologia che illustrano in maniera chiara la correlazione fra dati semeiologici e analitici e la manifestazione clinica delle patologie relative.

Molto interessante e utile appare la novità introdotta dalla comparazione tra disegni e imaging diagnostico (RM, TC, angiografia, ecc), così come l'introduzione di nuove procedure chirurgiche e di novità terapeutiche.

Alla nuova edizione italiana ha collaborato un board costituito dai più illustri Professori universitari specialisti dei rispettivi settori scientifici, con un coordinamento editoriale che ha garantito omogeneità e uniformità dell'impostazione e della trattazione, assieme alla correttezza della terminologia utilizzata, che si è allineata a quella internazionale.

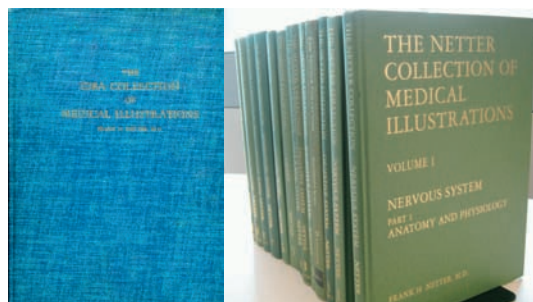
Sono stato, quindi, particolarmente onorato dalla proposta dell'Editore di curare questa nuova edizione, che, sono certo, troverà un'entusiastica accoglienza da parte del mondo medico italiano, in particolare da parte degli studenti, degli specializzandi e dei professionisti che vogliono in modo agevole, e al contempo scientificamente corretto e aggiornato, inquadrare le basi anatomiche, fisiopatologiche e cliniche delle patologie dell'uomo.

Eugenio Gaudio

PRESENTAZIONE DELL'EDIZIONE AMERICANA



Autoritratto: Il Dr. Frank Netter al lavoro.



L'opera in un unico volume, il "Blue book", che ha aperto la strada alla serie in più volumi della *Netter Collection of Medical Illustrations*, conosciuta anche con l'affettuoso appellativo di "Green books".

Medico, artista e docente. Il Dr. Frank H. Netter non soltanto possedeva ciascuna di queste tre distinte vocazioni, ma – cosa più importante – seppe abilmente riunirle. Alla base della sua attività di illustratore c'è sempre stato uno studio meticoloso delle forme del corpo umano, una filosofia da cui non avrebbero potuto prescindere le sue vaste e approfondite conoscenze mediche. "Chiarire un argomento è il motivo e lo scopo dell'illustrazione", amava ripetere. "Un soggetto, anche se magnificamente dipinto o reso con grande precisione, può essere, come illustrazione medica, di scarso valore se non serve a chiarire qualche concetto di medicina". Principale missione del Dr. Netter – e suo maggiore successo – fu dunque trovare un compromesso tra la chiarezza raffigurativa e la complessità dei concetti da illustrare, di cui è testimonianza questa collana inaugurata nel 1948 con la pubblicazione della prima collezione completa dei lavori del Dr. Netter in un unico volume. Il successo del progetto, finanziato dalla CIBA Pharmaceuticals, fu tale che nei quarant'anni a seguire la collezione venne ampliata in una collana di otto volumi, ciascuno dedicato a uno specifico apparato del corpo umano.

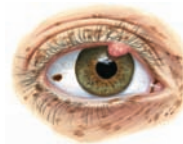
In questa seconda edizione della leggendaria collana siamo lieti di proporre l'intramontabile opera del Dr. Netter in una nuova veste, arricchita con testi aggiornati e immagini radiologiche fornite da luminari e docenti dei più rinomati istituti medici di tutto il mondo e completata con nuove tavole realizzate nell'autentico spirito Netter. Studenti e medici troveranno, raccolte in un elegante volume dalla classica copertina verde, centinaia di tavole originali – il corpo umano illustrato – affiancate dalle più moderne nozioni scientifiche, rigorosamente nell'ineguagliabile stile Netter.

Carlos Machado, MD, noto medico e illustratore nonché principale successore del Dr. Netter – a cui è stato affidato il compito di portare avanti questo importante lascito – mostra grande apprezzamento per la serie dei "Green books": "Il volume sull'apparato genitale ha un valore particolare per chi, come me, nutre una profonda ammirazione per il lavoro del Dr. Netter. In questo volume, infatti, egli dimostra tutta la sua padronanza nella rappresentazione delle texture delle diverse superfici, ciò che mi piace chiamare 'il ritmo del pennello', perché è proprio la dimensione, la direzione delle pennellate e l'intervallo che le separa a creare l'illusione della texture: le superfici esterne degli organi, le superfici delle cavità interne e la texture dei parenchimi sono rappresentate in una maniera assolutamente realistica. Questo volume pone le basi, per quel che riguarda lo stile, per i successivi titoli della *Netter Collection*, ciascuno dei quali rappresenta una mirabile combinazione di capolavori pittorici e accurati contenuti scientifici".

Benché la scienza e l'insegnamento della medicina siano territori in continua evoluzione per quanto riguarda la terminologia, le pratiche e i concetti stessi, alcune cose non cambiano. Un paziente rimane un paziente. Un docente rimane un docente. E le tavole del Dr. Netter – che egli era solito chiamare "disegni", mai "dipinti" – continuano a essere quel perfetto connubio tra arte e didattica che per oltre mezzo secolo ha guidato la mano dei medici e alimentato la loro immaginazione.

La serie originale non sarebbe esistita senza l'impegno di tutti coloro che hanno curato, redatto o in altro modo contribuito ai volumi, né tanto meno senza le straordinarie qualità del Dr. Netter. Per questa seconda edizione desideriamo inoltre esprimere la nostra gratitudine agli autori, ai curatori, ai consulenti e agli artisti che si sono prodigati per fare di queste opere intramontabili uno strumento di riferimento sempre al passo con i tempi, al servizio di specializzandi e medici affermati. Da tutti noi del Netter Publishing Team di Elsevier, un sincero grazie.

SINDROME DI CUSHING IN PAZIENTI CON COMPLESSO DI CARNEY



Il complesso di Carney è caratterizzato da pigmentazione cutanea a chiazze. È possibile rilevare efebidi pigmentate e nevi blu sul viso – incluse palpebre, bordi vermigli delle labbra, congiuntive, sclera – nonché su labbra e scroto



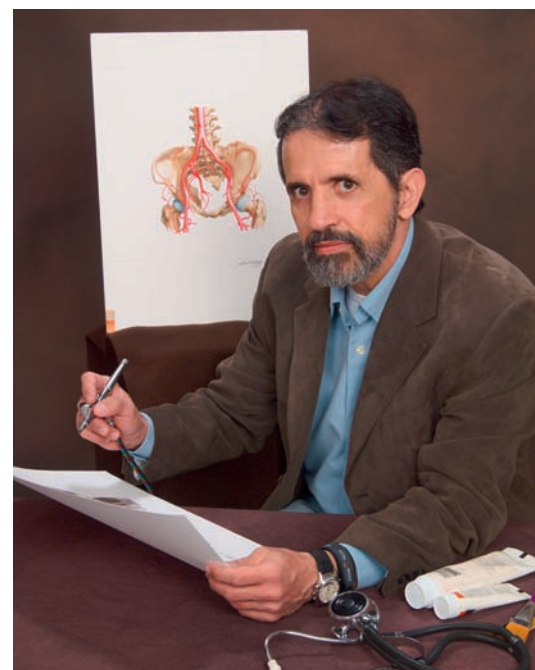
Altre caratteristiche del complesso di Carney possono essere:

- ▶ Mixomi: dell'atrio cardiaco, cutanei (ad es. delle palpebre) e mammari
- ▶ Tumori a grandi cellule di Sertoli calcifici
- ▶ Adenomi ipofisari GH-secrenti
- ▶ Schwannomi melanocitici psammomatosi



Le ghiandole surrenali affette da PPNAD sono generalmente di dimensioni normali e per la maggior parte sono costellate di noduli neri, marroni o rossi. La maggior parte dei noduli pigmentati ha un diametro inferiore a 4 mm ed è incastonata nella corticale atrofica omolaterale

Una nuova esclusiva tavola realizzata da Carlos Machado, MD, per la *Netter Collection of Medical Illustrations – Endocrine System, ed. 2.*



Il Dr. Carlos Machado all'opera.

CURATORE DELL'EDIZIONE AMERICANA



William F. Young, Jr., MD, MSc, è Professore di Medicina presso il Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA, dove è titolare della Cattedra Tyson Family Endocrinology Clinical Professorship in Honor of Vahab Fatourehchi, MD. Ha ottenuto la laurea di primo livello e poi la specializzazione in Medicina presso la Michigan State University e ha conseguito il Master of Science presso la University of Minnesota. Ha svolto il tirocinio in Medicina interna presso il William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, e ha completato una fellowship in Endocrinologia e metabolismo presso la Mayo Clinic di Rochester, Minnesota. Dal 1984 lavora presso la Mayo Clinic. Per quanto riguarda la carriera accademica, il Dr. Young è stato insignito di numerosi riconoscimenti, tra cui il Mayo Fellows Association Teacher of the Year Award in Internal Medicine, il Mayo Clinic Endocrinology Teacher of the Year Award, il Mayo School of Continuing Medical Education Outstanding Faculty Member Award e l'H. Jack Baskin, MD, Endocrine Teaching Award dell'American Association of Clinical Endocrinologists per il profondo impatto del suo insegnamento sugli specializzandi. In ambito professionale ha ricevuto il Distinguished Mayo Clinician Award, il Distinction in Clinical Endocrinology Award dell'American College of Endocrinology e il Distinguished Physician Award dell'Endocrine Society. Le ricerche condotte dal Dr. Young in ambito clinico si concentrano principalmente sull'iperaldosteronismo primitivo e sul feocromocitoma. Ha pubblicato più di 200 articoli sull'ipertensione endocrina e sui disturbi surrenalici e ipofisari; ha partecipato come relatore a oltre 300 meeting nazionali e internazionali ed è stato Visiting Professor presso più di 100 istituzioni mediche.

PREFAZIONE ALL'EDIZIONE AMERICANA

La seconda edizione del volume sull'apparato endocrino della *Netter Collection* è stato pensato per fornire ai medici di qualsiasi livello ed esperienza una guida "visiva" sull'anatomia, la fisiologia e la fisiopatologia delle ghiandole endocrine. La prima edizione fu pubblicata nel 1965 e, nei cinquant'anni che sono trascorsi da allora, i progressi nella comprensione dei disturbi endocrini sono stati notevoli. Il testo è stato completamente riscritto, ma la gran parte delle illustrazioni anatomiche e cliniche realizzate da Frank H. Netter, MD, ha resistito alla prova del tempo. Ne sono state aggiunte di nuove in tutte le sezioni poiché, dalla prima edizione a oggi, sono stati scoperti nuovi disturbi endocrini e nuovi approcci terapeutici, tra cui ricordo le attuali vie di accesso chirurgico per l'asportazione delle neoplasie ipofisarie, i test utilizzati per la diagnosi della sindrome di Cushing, il cateterismo venoso surrenalico per l'iperaldosteronismo primitivo, la sindrome di Cushing provocata dall'iperplasia surrenalica primitiva micronodulare pigmentata, il trattamento del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, le neoplasie endocrine multiple di tipo 1 e di tipo 2 e la sindrome di von Hippel-Lindau. Carlos Machado, MD, James A. Perkins, MS, MFA, Kristen Wienandt Marzejon, MS, MFA, e John Craig, MD, oltre ad aver realizzato nuove, straordinarie tavole per questa edizione, si sono occupati dell'adattamento e dell'aggiornamento delle illustrazioni esistenti. In tutte le tavole, inoltre, è presente una parte di testo che ha la funzione di chiarire e ampliare i concetti illustrati nelle immagini.

Il volume è organizzato in otto sezioni, che corrispondono alle ghiandole e alle componenti del sistema endocrino: ipofisi e ipotalamo, tiroide, ghiandole surrenali, riproduzione, pancreas, osso e metabolismo del calcio, lipidi e nutrizione, genetica e neoplasie endocrine. In alcuni casi i disegni di Netter sono stati integrati con moderne immagini diagnostiche (ad esempio, tomografie computerizzate e risonanze magnetiche). L'edizione originale e le nuove illustrazioni

sono incentrate sull'embriologia, l'anatomia macroscopica, l'istologia, la fisiologia, la patologia, le manifestazioni cliniche delle patologie, le modalità diagnostiche e le tecniche chirurgiche e terapeutiche.

Realizzare un "aggiornamento" a cinquant'anni di distanza dalla prima edizione è stata una sfida davvero impegnativa, che ha portato alla realizzazione di un nuovo volume il cui scopo è portare le illustrazioni originali di Netter nel ventunesimo secolo, preservandole e fornendo loro un adeguato contesto. Quest'opera non è un manuale completo sull'endocrinologia, bensì un percorso visivo attraverso gli aspetti fondamentali di questa disciplina medica. Spero che i lettori trovino nelle illustrazioni e nel testo che le accompagna utili punti di riferimento per orientarsi nel mondo dell'endocrinologia.

Ringrazio di cuore i miei colleghi e pazienti della Mayo Clinic, che mi hanno aiutato a maturare l'esperienza clinica, a crearmi una prospettiva e ad acquisire le conoscenze necessarie per affrontare il vasto campo dell'endocrinologia. Il team editoriale e di produzione della casa editrice Elsevier mi ha dato un grande sostegno durante tutte le fasi del lavoro, dai primi concetti generali fino alla pubblicazione finale. Sono estremamente grato alla straordinaria seconda generazione di artisti Netter. Desidero inoltre ringraziare mia figlia, Abbie L. Abboud, MS, CGC, ELS, per il suo preziosissimo aiuto nel lavoro di editing scientifico e per avermi dato consigli su come esprimere in modo chiaro pensieri e concetti. Voglio infine dedicare questo volume alla mia famiglia: l'incoraggiamento e il sostegno che mi ha dato sono stati una vera e propria fonte di ispirazione nel corso dei due anni necessari alla realizzazione della seconda edizione del volume *Endocrine System* della *Netter Collection*.

William F. Young, Jr., MD, MSc
Rochester, Minnesota
Novembre 2010

L'ARTISTA *(Dalla prima edizione americana)*



In risposta alle richieste di molti lettori della *CIBA Collection*, che hanno espresso il desiderio di conoscere meglio il Dr. Netter, presentiamo di seguito una sintesi della sua carriera professionale.

Frank Henry Netter, nato a Brooklyn, New York, nel 1906, conseguì la laurea in Medicina presso la New York University nel 1931. Per sostenere le spese della scuola di medicina e dell'internato presso il Bellevue Hospital, cominciò a lavorare come grafico e come illustratore di libri e articoli di medicina per i suoi professori e altri medici; perfezionò inoltre il suo innato talento artistico studiando alla National Academy of Design e frequentando corsi presso l'Art Students' League.

Nel 1933, il Dr. Netter aprì uno studio privato di chirurgia a New York City. Erano gli anni della Grande Depressione ed egli, appena sposato, continuò ad accettare lavori nel campo dell'arte per arrotondare lo stipendio. Ben presto si ritrovò a trascorrere sempre più tempo al tavolo da disegno e, dopo essersi reso conto che la sua strada era quella delle illustrazioni, decise di lasciare la professione medica per dedicarsi a tempo pieno alla carriera artistica.

Nel giro di poco tempo, il Dr. Netter iniziò a ricevere richieste per la realizzazione di molti progetti fuori dal comune: uno dei più difficili fu la creazione della "donna trasparente", in occasione della Golden Gate Exposition di San Francisco. Quest'opera trasparente di circa due metri di altezza rappresentava il ciclo mestruale, lo sviluppo e la nascita di un bambino e lo sviluppo fisico e sessuale di una donna, mentre una voce computerizzata spiegava il funzionamento del sistema endocrino femminile. Il Dr. Netter lavorò al progetto giorno e notte per sette mesi. Un altro incarico interessante fu la realizzazione di una serie di dipinti in cui venivano raffigurati i momenti

salienti della vita di un medico: le immagini mostravano, ad esempio, uno studente di medicina che passa la notte in bianco prima di un esame di osteologia, studiando fino allo sfinimento; un pronto soccorso; una chiamata dell'ambulanza; una rimpatriata fra compagni di classe; e una visita notturna effettuata da un medico di campagna.

Durante la seconda guerra mondiale, il Dr. Netter prestò servizio nell'esercito: prima presso l'Army Institute of Pathology e poi presso il Surgeon General's Office, dove venne incaricato di realizzare materiale formativo illustrato per il Dipartimento di Medicina dell'esercito. Sotto la sua direzione vennero prodotti numerosi manuali dedicati a diversi argomenti come il primo soccorso per le truppe di combattimento, la radiologia per tecnici, l'igiene sul campo e la sopravvivenza ai Tropici.

Terminata la guerra, il Dr. Netter iniziò a lavorare a diversi progetti per la CIBA Pharmaceutical Company, che culminarono nella realizzazione della *CIBA Collection Of Medical Illustrations*. A oggi sono stati pubblicati cinque volumi e il sesto, dedicato alle vie urinarie, è in corso d'opera.

Il Dr. Netter lavora alla progettazione e alla realizzazione delle sue illustrazioni in modo estremamente meticoloso. Prima di tutto si dedica allo studio del soggetto, senza ombra di dubbio la fase più importante e difficile dell'intero lavoro: egli non inizia mai un disegno prima di aver compreso a fondo il soggetto, sia attra-

verso letture sia attraverso la consultazione delle maggiori autorità in campo medico. Spesso si reca presso gli ospedali per osservare casi clinici, campioni patologici o chirurgici, procedure operatorie; alle volte è persino necessario eseguire una dissezione.

Dopo aver risolto tutti i dubbi e aver compreso a fondo il problema, il Dr. Netter realizza uno schizzo a matita su carta velina o da lucido. Il soggetto deve sempre essere visualizzato dalla prospettiva del medico: deve essere guardato dall'alto o dal basso, di lato, dal retro o dal davanti? Quale area dev'essere rappresentata, il corpo intero o soltanto alcune parti? Quale piano consente la migliore comprensione? In alcune immagini possono rendersi necessari anche due, tre o quattro piani di dissezione.

Quando lo schizzo è abbastanza soddisfacente, il Dr. Netter lo trasferisce su un cartoncino da disegno per procedere alla finitura: prima ripassa il retro dell'immagine con una matita morbida, poi fissa la carta velina o da lucido sul cartoncino con nastro adesivo e ripassa i contorni con una matita dura. Benché nel corso degli anni il medico-artista si sia avvalso di diverse tecniche per la finitura delle proprie illustrazioni, ora lavora quasi esclusivamente con acquerelli trasparenti mescolati a pittura bianca.

Nonostante l'intensa carriera professionale, il Dr. Netter è sempre riuscito a godersi appieno la propria vita familiare, prima in una bellissima casa di campagna a East Norwich, Long Island, e, una volta cresciuti i cinque figli, in un attico con vista sull'East River a Manhattan.

Alfred W. Custer

INTRODUZIONE ALLA PRIMA EDIZIONE AMERICANA

In passato le ghiandole endocrine erano considerate un gruppo isolato di strutture secernenti sostanze che, in qualche strano modo, influenzavano l'organismo umano. La tiroide era considerata un organo di notevole importanza; si conoscevano le sindromi cliniche dell'iper- e dell'ipotiroidismo, nonché gli effetti terapeutici della somministrazione di tiroide e della tiroidectomia. L'insulina era già disponibile e se ne studiava l'impiego per il controllo del diabete. In linea generale si sapeva che l'ipofisi esercitava una qualche influenza sulla crescita e sulla sfera sessuale degli esseri umani. Nonostante ciò, le ghiandole endocrine erano ancora considerate come un sistema isolato, in grado di secernere sostanze misteriose e potenti. Alla luce delle conoscenze moderne, tuttavia, tali ghiandole non appaiono più come un apparato isolato, bensì come un meccanismo di controllo essenziale di tutti gli altri apparati: insieme al sistema nervoso, l'apparato endocrino funge infatti da elemento di integrazione della biochimica e della fisiologia negli organismi viventi.

Per tale ragione, anche se il volume era stato inizialmente concepito come un atlante delle ghiandole endocrine, è stato impossibile realizzarlo in modo efficace senza entrare nel merito di argomenti fondamentali e tra loro correlati come il metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei grassi, le principali vitamine, la chimica degli enzimi, la genetica, i disturbi metabolici congeniti. In realtà, guardando allo sviluppo dell'intera disciplina, mi sembra che il progredire delle nostre conoscenze sulla funzione delle ghiandole endocrine derivi tanto dallo studio delle basi fisiologiche delle secrezioni ghiandolari quanto dallo studio degli effetti morfologici del sistema endocrino stesso. Sono inoltre rimasto impressionato e ammirato dallo scrupoloso, paziente e inarrestabile lavoro svolto dalle persone che, poco alla volta, hanno svelato e messo in rela-

zione i misteri di queste varie materie. È stato un grande piacere lavorare con alcuni di questi pionieri o con i loro discepoli durante la realizzazione del presente volume. Le parole di riconoscenza per l'aiuto e l'incoraggiamento ricevuti da tutti i miei collaboratori non saranno mai sufficienti a esprimere la soddisfazione che ho provato nel fare la loro conoscenza e nel diventare loro amico.

Nel trovare la mia strada all'interno dello spazio inesplorato dell'universo dell'endocrinologia ho avuto assoluto bisogno di una guida, di una persona in grado di definire un percorso tra le costellazioni della biochimica ma anche di riprendere, in ogni momento, la via del ritorno verso più terrene considerazioni cliniche. Ho trovato questa guida nel Dr. Peter H. Forshman, che ha curato l'edizione del presente volume dopo la scomparsa del Dr. Ernst Oppenheimer. Ricorderò sempre i momenti stimolanti, nel lavoro e anche nello svago, che io e il Dr. Forshman abbiamo trascorso insieme.

Uno sforzo creativo come quello che ha richiesto la realizzazione di questo volume assorbe gran parte del proprio tempo, delle proprie energie e dei propri progetti. In pratica, porta l'artista a staccarsi dall'ambiente che lo circonda e dai propri rapporti personali, rendendo difficile la convivenza con lui. Per tutti questi motivi devo ringraziare in modo particolare mia moglie, Vera, per aver avuto la pazienza di sopportarmi durante i momenti più faticosi. È sempre riuscita a riportarmi alla realtà quando me ne allontanavo troppo, a farmi sorridere quando ero in difficoltà e ad aiutarmi in molti altri modi nel corso di questo incarico impegnativo, ma davvero straordinario.

Frank H. Netter, MD

COMITATO SCIENTIFICO

John Stuart Bevan, FRCP, MBChB, MD

Lead Endocrinologist and Honorary Professor
of Endocrinology
Aberdeen Royal Infirmary
Foresterhill, Aberdeen, Scotland, UK

Frederick R. De Rubertis, MD

Chief, VA Healthcare System
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

馮琮涵 Associate Professor Fong

Tsornng-Harn Fong
National Taiwan University
Taipei, Taiwan

Serge Jabbour, MD, FACP, FACE

Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Diseases
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

William J. Kovacs, MD

Professor of Internal Medicine
Division of Endocrinology and Metabolism
UT Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Howard Lilienfeld, MD, FACP, FACE

Assistant Professor
H. Lee Moffitt Cancer Center
University of South Florida
Endocrine Tumor Clinic
Tampa, Florida

Paolo Mulatero, MD

Assistant Professor
Division of Internal Medicine
University of Torino
Torino, Italy

Mitsuhide Naruse, MD, PhD

Director, Department of Endocrinology
Kyoto Medical Center
Fushimi Kyoto (NKD), Japan

Tommy Olsson, MD, PhD

Professor, Department of Medicine
Umea University Hospital
Umea, Sweden

Dr. Francisco G. Martínez Sandoval

Director Programa Internacional
Titular de Anatomía
Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, México

Janet A. Schlechte, MD

Professor, Department of Internal Medicine
University of Iowa College of Medicine
Iowa City, Iowa

Peter James Trainer, MD, BSc, FRCP, MBChB

Professor of Endocrinology
University of Manchester
Manchester Academic Health Science Centre
The Christie NHS Foundation Trust
Manchester, England, UK

SEZIONE 1

IPOFISI E IPOTALAMO

- 1.1 Sviluppo dell'ipofisi, 3
- 1.2 Suddivisione dell'ipofisi e suoi rapporti con l'ipotalamo, 4
- 1.3 Irrorazione dell'ipofisi, 5
- 1.4 Anatomia e rapporti dell'ipofisi, 6
- 1.5 Rapporti dell'ipofisi con il seno cavernoso, 7
- 1.6 Rapporti della sella turcica, 8
- 1.7 Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e sistemi di feedback, 9
- 1.8 Neuroipofisi, 10
- 1.9 Manifestazioni delle malattie soprasellari, 11
- 1.10 Craniofaringioma, 12
- 1.11 Effetti dei tumori ipofisari sull'apparato visivo, 13
- 1.12 Lesioni non tumorali dell'ipofisi e del peduncolo ipofisario, 14
- 1.13 Insufficienza adenoipofisaria nei bambini e negli adolescenti di sesso maschile, 15
- 1.14 Insufficienza adenoipofisaria nell'adulto, 16
- 1.15 Ipopituitarismo selettivo e parziale, 17
- 1.16 Insufficienza adenoipofisaria grave e panipopituitarismo, 18
- 1.17 Infarto ipofisario post partum (sindrome di Sheehan), 19
- 1.18 Apoplezia ipofisaria, 20
- 1.19 Gigantismo ipofisario, 21
- 1.20 Acromegalia, 22
- 1.21 Tumore ipofisario secernente prolattina, 23
- 1.22 Tumore ipofisario secernente corticotropina, 24
- 1.23 Sindrome di Nelson, 25
- 1.24 Tumore ipofisario clinicamente non funzionante, 26
- 1.25 Secrezione e azione dell'ossitocina, 27
- 1.26 Secrezione e azione della vasopressina, 28
- 1.27 Diabete insipido centrale, 29
- 1.28 Istiocitosi a cellule di Langerhans nei bambini, 30
- 1.29 Istiocitosi a cellule di Langerhans negli adulti, 31
- 1.30 Tumori che metastatizzano all'ipofisi, 32
- 1.31 Vie chirurgiche di accesso all'ipofisi, 33

SEZIONE 2

TIROIDE

- 2.1 Anatomia della ghiandola tiroidea e delle ghiandole paratiroidi, 36
- 2.2 Anatomia della ghiandola tiroidea e delle ghiandole paratiroidi (*Seguito*), 37
- 2.3 Sviluppo della ghiandola tiroidea e delle ghiandole paratiroidi, 38
- 2.4 Sviluppo della ghiandola tiroidea e delle ghiandole paratiroidi (*Seguito*), 39
- 2.5 Anomalie congenite della ghiandola tiroidea, 40
- 2.6 Effetti dell'ormone tireotropo sulla ghiandola tiroidea, 41
- 2.7 Fisiologia degli ormoni tiroidei, 42
- 2.8 Malattia di Graves, 43
- 2.9 Malattia di Graves (*Seguito*), 44
- 2.10 Oftalmopatia di Graves, 45
- 2.11 Anatomia patologica della tiroide nella malattia di Graves, 46

- 2.12 Manifestazioni cliniche dell'adenoma tossico e del gozzo multinodulare, 47
- 2.13 Fisiopatologia dell'adenoma tossico e del gozzo multinodulare tossico, 48
- 2.14 Manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo nell'adulto, 49
- 2.15 Manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo nell'adulto (*Seguito*), 50
- 2.16 Manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo nell'adulto (*Seguito*), 51
- 2.17 Ipotiroidismo congenito, 52
- 2.18 Gozzo eutiroideo, 53
- 2.19 Anatomia patologica macroscopica del gozzo, 54
- 2.20 Eziologia del gozzo non tossico, 55
- 2.21 Tiroidite linfocitaria cronica e tiroidite fibrosa, 56
- 2.22 Tiroidite subacuta, 57
- 2.23 Carcinoma papillare della tiroide, 58
- 2.24 Carcinoma follicolare della tiroide, 59
- 2.25 Carcinoma midollare della tiroide, 60
- 2.26 Carcinoma a cellule di Hürthle della tiroide, 61
- 2.27 Carcinoma anaplastico della tiroide, 62
- 2.28 Tumori che metastatizzano alla tiroide, 63

SEZIONE 3

GHIANDOLE SURRENALI

- 3.1 Sviluppo delle ghiandole surrenali, 67
- 3.2 Anatomia e irrorazione delle ghiandole surrenali, 68
- 3.3 Anatomia e irrorazione delle ghiandole surrenali (*Seguito*), 69
- 3.4 Innervazione delle ghiandole surrenali, 70
- 3.5 Istologia delle ghiandole surrenali, 71
- 3.6 Biosintesi e metabolismo degli ormoni cortico-surrenali, 72
- 3.7 Biosintesi e metabolismo degli ormoni cortico-surrenali (*Seguito*), 74
- 3.8 Azioni biologiche del cortisolo, 75
- 3.9 Sindrome di Cushing: reperti clinici, 76
- 3.10 Test impiegati per la diagnosi della sindrome di Cushing, 77
- 3.11 Sindrome di Cushing: fisiopatologia, 78
- 3.12 Sindrome di Cushing secondaria a iperplasia surrenalica primitiva micronodulare pigmentata, 80
- 3.13 Blocchi principali della steroidogenesi patologica, 81
- 3.14 Iperplasia surrenalica congenita classica, 82
- 3.15 Azioni biologiche degli androgeni surrenali, 84
- 3.16 Sindromi adrenogenitali dell'adulto, 85
- 3.17 Azioni biologiche dell'aldosterone, 86
- 3.18 Iperaldosteronismo primitivo, 87
- 3.19 Cateterismo venoso surrenalico per l'iperaldosteronismo primitivo, 88
- 3.20 Sistema renina-angiotensina-aldosterone e ipertensione nefrovascolare, 89
- 3.21 Iposurrenalismo acuto: crisi surrenalica, 90
- 3.22 Iposurrenalismo cronico: malattia di Addison, 91
- 3.23 Diagnosi biochimica e trattamento dell'insufficienza surrenalica primitiva, 92
- 3.24 Diagnosi biochimica e trattamento dell'insufficienza surrenalica secondaria, 93
- 3.25 Midollare surrenalica e catecolamine, 94

- 3.26 Catecolamine: sintesi, immagazzinamento, secrezione, metabolismo e inattivazione, 95
- 3.27 Feocromocitoma e paraganglioma, 96
- 3.28 Feocromocitoma e paraganglioma (*Seguito*), 97
- 3.29 Tumori che causano metastasi surrenaliche, 98

SEZIONE 4

RIPRODUZIONE

- 4.1 Differenziazione delle gonadi, 100
- 4.2 Differenziazione dei dotti genitali, 101
- 4.3 Differenziazione degli organi genitali esterni, 102
- 4.4 Sintesi del testosterone e degli estrogeni, 103
- 4.5 Pubertà normale, 104
- 4.6 Pubertà normale (*Seguito*), 105
- 4.7 Pubertà normale (*Seguito*), 106
- 4.8 Pubertà normale (*Seguito*), 107
- 4.9 Pubertà precoce, 108
- 4.10 Pubertà precoce (*Seguito*), 109
- 4.11 Pubertà precoce (*Seguito*), 110
- 4.12 Disturbi della differenziazione sessuale, 111
- 4.13 Disturbi della differenziazione sessuale (*Seguito*), 112
- 4.14 Disturbi della differenziazione sessuale (*Seguito*), 113
- 4.15 Disturbi della differenziazione sessuale (*Seguito*), 114
- 4.16 Errori nel sesso cromosomico, 115
- 4.17 Sindrome di Klinefelter, 116
- 4.18 Sindrome di Turner (disgenesia gonadica), 117
- 4.19 Sindrome di Turner (disgenesia gonadica) (*Seguito*), 118
- 4.20 Sindrome di Turner (disgenesia gonadica) (*Seguito*), 119
- 4.21 Irsutismo e virilizzazione, 120
- 4.22 Irsutismo e virilizzazione (*Seguito*), 121
- 4.23 Azione degli ormoni sessuali sul ciclo riproduttivo femminile dalla nascita all'età senile, 123
- 4.24 Cause funzionali e patologiche del sanguinamento uterino, 124
- 4.25 Ginecomastia, 125
- 4.26 Galattorrea, 126

SEZIONE 5

PANCREAS

- 5.1 Anatomia e istologia del pancreas, 129
- 5.2 Funzioni esocrine del pancreas, 130
- 5.3 Istologia delle isole pancreatiche, 131
- 5.4 Secrezione di insulina, 132
- 5.5 Azione dell'insulina, 133
- 5.6 Glicolisi, 134
- 5.7 Ciclo degli acidi tricarbossilici (o ciclo di Krebs), 135
- 5.8 Metabolismo del glicogeno, 136
- 5.9 Conseguenze della carenza insulinica, 137
- 5.10 Chetoacidosi diabetica, 138
- 5.11 Diabete mellito di tipo 1, 139
- 5.12 Diabete mellito di tipo 2, 140
- 5.13 Retinopatia diabetica, 141
- 5.14 Complicanze della retinopatia diabetica proliferativa, 142
- 5.15 Nefropatia diabetica, 143

Indice

- 5.16 Neuropatia diabetica, 144
- 5.17 Diabete e aterosclerosi, 145
- 5.18 Insufficienza vascolare nel diabete: piede diabetico, 146
- 5.19 Diabete mellito durante la gravidanza, 147
- 5.20 Trattamento del diabete mellito di tipo 2, 148
- 5.21 Trattamento del diabete mellito di tipo 1, 149
- 5.22 Insulinoma, 150
- 5.23 Iperplasia primaria delle cellule β del pancreas, 151

SEZIONE 6

OSSO E METABOLISMO DEL CALCIO

- 6.1 Istologia delle paratiroidi, 154
- 6.2 Fisiologia delle paratiroidi, 155
- 6.3 Unità di rimodellamento osseo, 156
- 6.4 Fisiopatologia dell'iperparatiroidismo primitivo, 157
- 6.5 Manifestazioni cliniche dell'iperparatiroidismo primitivo, 158
- 6.6 Cause di ipercalcemia: diagnosi differenziale, 159
- 6.7 Osteodistrofia renale, 160
- 6.8 Osteodistrofia renale: manifestazioni ossee, 161
- 6.9 Istologia delle paratiroidi nell'iperparatiroidismo, 162
- 6.10 Fisiopatologia dell'ipoparatiroidismo, 163
- 6.11 Manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia acuta, 164
- 6.12 Fisiopatologia dello pseudoipoparatiroidismo, 165
- 6.13 Manifestazioni cliniche dello pseudoipoparatiroidismo di tipo 1a, 166
- 6.14 Patogenesi dell'osteoporosi, 167
- 6.15 Osteoporosi nelle donne in età postmenopausale, 168
- 6.16 Osteoporosi nell'uomo, 169

- 6.17 Manifestazioni cliniche delle fratture vertebrali da compressione causate dall'osteoporosi, 170
- 6.18 Rachitismo e osteomalacia da deficit nutrizionale, 171
- 6.19 Rachitismo e osteomalacia da deficit di pseudovitamina D, 172
- 6.20 Rachitismo ipofosfatemico, 173
- 6.21 Manifestazioni cliniche del rachitismo nell'età infantile, 174
- 6.22 Manifestazioni cliniche dell'osteomalacia nell'adulto, 175
- 6.23 Malattia di Paget dell'osso, 176
- 6.24 Patogenesi e trattamento della malattia di Paget dell'osso, 177
- 6.25 Osteogenesi imperfetta, 178
- 6.26 Osteogenesi imperfetta (*Seguito*), 179
- 6.27 Ipopofosfatasi, 180

SEZIONE 7

LIPIDI E NUTRIZIONE

- 7.1 Sintesi e metabolismo del colesterolo, 183
- 7.2 Assorbimento gastrointestinale del colesterolo e dei trigliceridi, 184
- 7.3 Regolazione del recettore delle lipoproteine a bassa densità e del contenuto di colesterolo, 185
- 7.4 Metabolismo delle lipoproteine ad alta densità e trasporto inverso del colesterolo, 186
- 7.5 Ipercolesterolemia, 187
- 7.6 Xantomatosi ipercolesterolemica, 188
- 7.7 Xantomatosi ipercolesterolemica (*Seguito*), 189
- 7.8 Abetalipoproteinemia e malattia di Tangier, 190
- 7.9 Ipertrigliceridemia, 191
- 7.10 Manifestazioni cliniche dell'ipertrigliceridemia, 192
- 7.11 Manifestazioni cliniche dell'ipertrigliceridemia (*Seguito*), 193

- 7.12 Aterosclerosi, 194
- 7.13 Aterosclerosi (*Seguito*), 195
- 7.14 Fattori di rischio per l'aterosclerosi, 196
- 7.15 Sindrome metabolica, 197
- 7.16 Meccanismo di azione dei farmaci ipolipemizzanti, 198
- 7.17 Trattamento dell'iperlipidemia, 199
- 7.18 Assorbimento delle vitamine essenziali, 200
- 7.19 Deficit di vitamina B₁: beriberi, 201
- 7.20 Deficit di vitamina B₃: pellagra, 202
- 7.21 Deficit di vitamina C: scorbuto, 203
- 7.22 Deficit di vitamina A, 204
- 7.23 Celiachia e malassorbimento, 205
- 7.24 Disturbi da accumulo lisosomiale: sfingolipidosi, 206
- 7.25 Anoressia nervosa, 208
- 7.26 Obesità, 209
- 7.27 Opzioni di trattamento chirurgico dell'obesità, 210

SEZIONE 8

GENETICA E NEOPLASIE ENDOCRINE

- 8.1 Neoplasie endocrine multiple di tipo 1, 213
- 8.2 Neoplasie endocrine multiple di tipo 2, 214
- 8.3 Neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (*Seguito*), 215
- 8.4 Sindrome di von Hippel-Lindau, 216
- 8.5 Neurofibromatosi di tipo 1 (malattia di von Recklinghausen), 217
- 8.6 Manifestazioni cliniche della sindrome polighiandolare autoimmune, 218
- 8.7 Sindrome da carcinoide, 219

GLOSSARIO DELLE ABBREVIAZIONI, 220

BIBLIOGRAFIA SELEZIONATA, 222

INDICE ANALITICO, 231

LIPIDI E NUTRIZIONE

SINTESI E METABOLISMO DEL COLESTEROLO

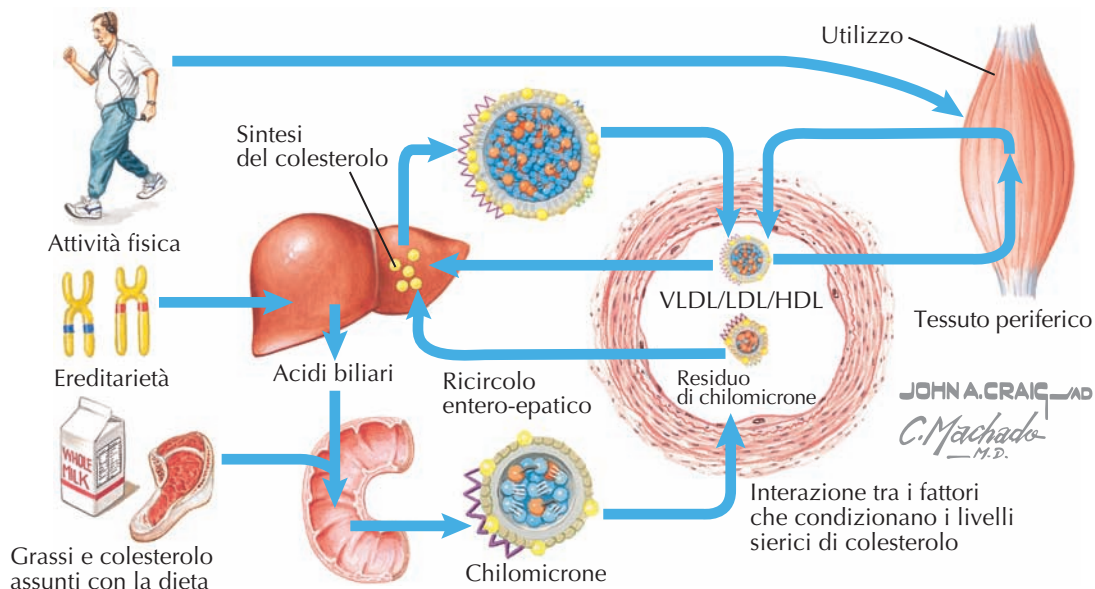
Il colesterolo è costituito da una struttura a quattro anelli idrocarburi con una catena laterale formata da otto atomi di carbonio. È un importante costituente delle membrane cellulari ed è il substrato in cui ha luogo la sintesi degli ormoni steroidei e degli acidi biliari. Il colesterolo è sintetizzato per via endogena o può essere prodotto per via esogena mediante l'assunzione di grassi animali (ad es. carne, uova e prodotti caseari). La biosintesi ha inizio con la condensazione di tre molecole di acetato con cui si forma il 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA). Quest'ultimo è convertito dall'HMG-CoA reduttasi in acido mevalonico (fase che rallenta la velocità della biosintesi del colesterolo), il quale è a sua volta convertito in colesterolo. Gli inibitori competitivi dell'HMG-CoA reduttasi (statine) trovano impiego clinico nella riduzione della biosintesi del colesterolo e delle sue concentrazioni sieriche.

Il colesterolo è metabolizzato dall'escrezione biliare di colesterolo libero o dalla conversione in acidi biliari, che vengono poi secreti nell'intestino. Circa il 50% del colesterolo biliare e il 97% degli acidi biliari sono riassorbiti nell'intestino tenue e rimessi in circolo nel fegato (circolo entero-epatico); il colesterolo e gli acidi biliari rimanenti sono escreti con le feci.

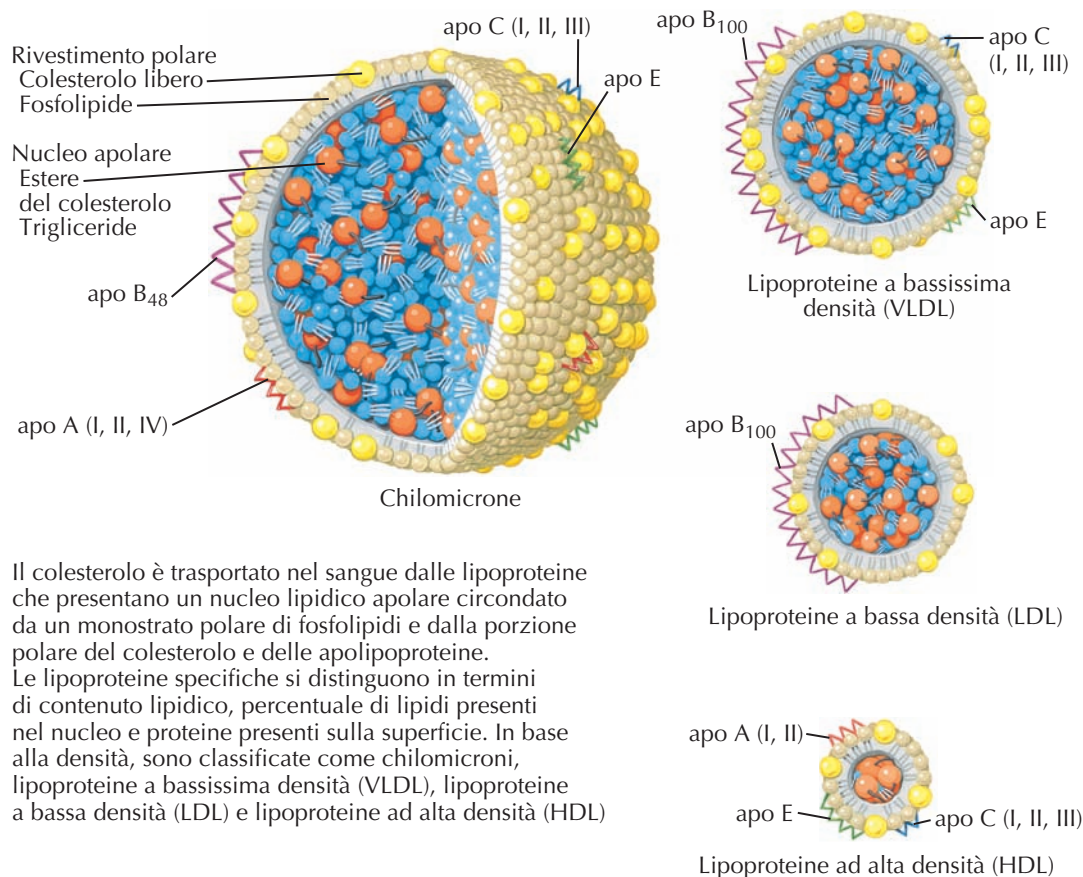
Le lipoproteine, costituite da proteine, trigliceridi, esteri del colesterolo e colesterolo libero, sono macromolecole deputate al trasporto ematico del colesterolo e dei trigliceridi verso i tessuti bersaglio (per la formazione degli acidi biliari, la steroidogenesi surrenalica e gonadica e la produzione di energia). Le 12 proteine presenti nelle lipoproteine sono dette *apolipoproteine* (apo) e sono indicate con lettere maiuscole. Le apolipoproteine fungono da ligandi per i recettori e da cofattori per gli enzimi. Le lipoproteine presentano un nucleo lipidico apolare circondato da un monostrato polare di fosfolipidi e dalla porzione polare del colesterolo e delle apolipoproteine. Le singole lipoproteine si distinguono in termini di contenuto lipidico, percentuale di lipidi presenti nel nucleo e proteine presenti sulla superficie. In base alla densità, sono classificate come chilomicroni, lipoproteine a bassissima densità (VLDL), lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine ad alta densità (HDL).

- I chilomicroni sono particelle di grandi dimensioni e a bassa densità che trasportano i lipidi assunti con la dieta (Tavola 7.2). Le apolipoproteine associate sono apo A (I, II, IV), apo B₄₈, apo C (I, II, III) e apo E.
- Le VLDL trasportano principalmente trigliceridi. Le apolipoproteine associate sono apo B₁₀₀, apo C (I, II, III) e apo E.
- Le LDL trasportano prevalentemente gli esteri del colesterolo e sono associate ad apo B₁₀₀.
- Anche le HDL trasportano esteri del colesterolo e sono associate ad apo A (I, II), apo C (I, II, III) e apo E.

Le apolipoproteine hanno un ruolo importante nel determinare il modo in cui i lipidi sono trasportati e metabolizzati. Ad esempio, apo A-I non è soltanto una componente strutturale proteica delle HDL, ma è anche deputata all'attivazione della lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT). Apo A-II è una proteina strutturale delle HDL e attiva la lipasi epatica. Apo A-IV attiva la lipoproteina lipasi (LPL) e la LCAT. Apo B₁₀₀ è una componente strutturale proteica delle VLDL e delle LDL e funge da ligando per il recettore delle LDL. Apo B₄₈ è



Struttura delle lipoproteine



Il colesterolo è trasportato nel sangue dalle lipoproteine che presentano un nucleo lipidico apolare circondato da un monostrato polare di fosfolipidi e dalla porzione polare del colesterolo e delle apolipoproteine.

Le lipoproteine specifiche si distinguono in termini di contenuto lipidico, percentuale di lipidi presenti nel nucleo e proteine presenti sulla superficie. In base alla densità, sono classificate come chilomicroni, lipoproteine a bassissima densità (VLDL), lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine ad alta densità (HDL)

di cruciale importanza per la formazione e la secrezione dei chilomicroni. Apo C-I attiva la LCAT, mentre apo C-II è un cofattore chiave per la LPL. Apo C-III inibisce l'idrolisi dei trigliceridi da parte della LPL. Le tre isoforme di apo E, determinate geneticamente, eliminano le lipoproteine (VLDL e chilomicroni) dalla circolazione agendo come ligandi per il recettore dei residui delle VLDL. La presenza di due copie dell'isoforma della apo E2 (omozigotica) comporta una clearance meno efficiente dei chilomicroni e delle VLDL e, a livello cli-

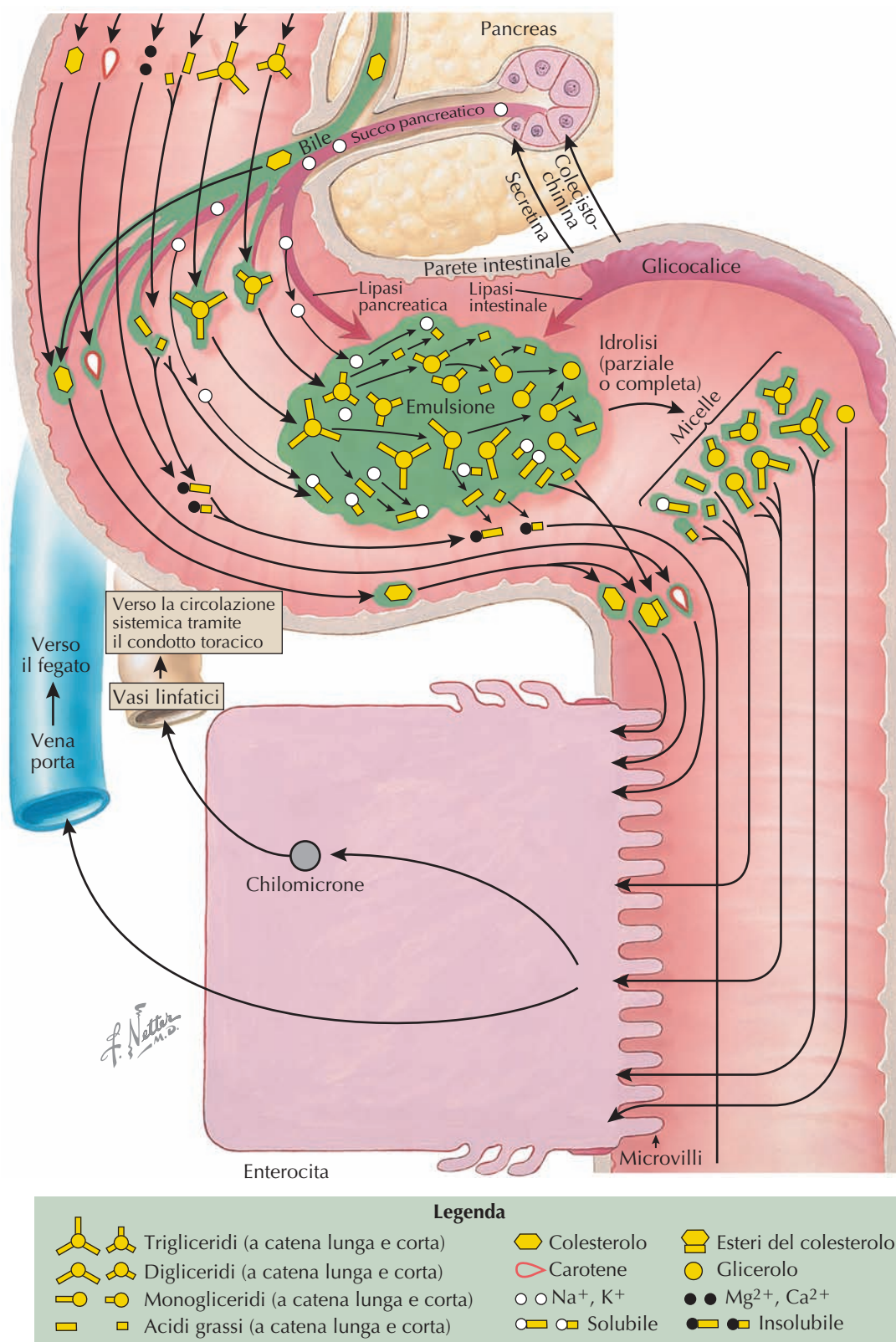
nico, determina una condizione conosciuta come *iperlipoproteinemia familiare di tipo III* (Tavola 7.9).

Le concentrazioni ematiche di colesterolo sono controllate dal recettore delle LDL che media l'endocitosi delle lipoproteine contenenti apo B e apo E (LDL, VLDL, residui dei chilomicroni e delle VLDL) nelle cellule. Il numero di recettori delle LDL presenti sulla superficie cellulare è regolato in modo tale da mantenere il contenuto intracellulare di colesterolo a un livello normale.

ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE DEL COLESTEROLO E DEI TRIGLICERIDI

La digestione dei grassi assunti con la dieta inizia nello stomaco e si conclude nell'intestino tenue. La maggior parte dei lipidi assunti si presenta in forma di trigliceridi a catena lunga (tre acidi grassi, ognuno con almeno 12 atomi di carbonio, esterificati a glicerolo). Altri lipidi di origine alimentare sono i fosfolipidi, gli steroli vegetali, il colesterolo e le vitamine liposolubili (vitamine A, D, E e K). La peristalsi e il mescolamento gastrici permettono di disperdere i trigliceridi e i fosfolipidi assunti con la dieta in un'emulsione. La lipasi intestinale (gastrica) agisce sulle goccioline oleose presenti nell'emulsione per generare acidi grassi liberi e digliceridi. La presenza di acidi grassi nell'intestino tenue determina la secrezione di colecistochinina, la quale a sua volta favorisce la secrezione e il rilascio di enzimi pancreatici nel lume intestinale (Tavola 5.2) e la contrazione della colecisti, determinando il rilascio della bile concentrata. La lipasi pancreatico metabolizza i trigliceridi in acidi grassi e in monogliceridi; un altro enzima pancreatico, la fosfolipasi A₂, degrada i fosfolipidi assunti con la dieta.

Solubilizzando parzialmente i lipidi insolubili in acqua, le micelle dei sali biliari favoriscono il trasporto intestinale dei lipidi verso le cellule epiteliali dell'intestino (enterociti) dove vengono assorbiti. Proteine di trasporto specifiche facilitano la diffusione dei lipidi attraverso l'orletto a spazzola della membrana. Inoltre, gli enterociti presenti nel duodeno e nel digiuno prossimale captano direttamente gli acidi grassi a catena lunga per trasferimento passivo. Gli acidi grassi a catena media (6-12 atomi di carbonio) non sono esterificati e sono rilasciati dagli enterociti direttamente nel sistema venoso portale insieme alle altre sostanze nutritive assorbite. Gli acidi grassi a catena lunga e i monogliceridi sono nuovamente esterificati in trigliceridi nel reticolo endoplasmatico liscio dell'enterocita. Inoltre, il colesterolo viene esterificato dalla colesterolo aciltransferasi. I lipidi riassorbiti sono rivestiti dalle apolipoproteine (apo) (Tavola 7.1) per produrre chilomicroni nell'apparato di Golgi. Le principali apolipoproteine intestinali sono apo B₄₈, apo A-I e apo A-IV. Durante il transito nella linfa e nel sangue, i chilomicroni acquisiscono apo C e apo E. Circa l'85% dei chilomicroni è costituito da trigliceridi. Poiché i chilomicroni sono di dimensioni troppo grandi per attraversare le giunzioni intercellulari legate alle cellule epiteliali dei capillari, essi attraversano la membrana basolaterale per esocitosi nel



sistema linfatico mesenterico che fluisce verso il condotto toracico, dove entrano nella circolazione sistemica. I chilomicroni sono quindi presenti nel plasma postprandiale, ma assenti in stato di digiuno. Apo C-II è un cofattore per la lipoproteina lipasi, l'enzima che idrolizza il nucleo dei trigliceridi dei chilomicroni e che rilascia acidi grassi liberi. La lipasi è legata alle cellule endoteliali capillari dei tessuti muscolare, adiposo e mammario. La sua attività è regolata in funzione del fabbisogno energetico. Ad esempio, in stato di

digiuno, l'attività della lipasi aumenta nel muscolo cardiaco e si riduce nel tessuto adiposo. Inoltre, dopo il parto, l'attività della lipasi nel tessuto mammario aumenta di 10 volte rispetto alla norma per favorire la produzione di latte. Per via dell'azione della lipasi, i chilomicroni in circolo diventano progressivamente più piccoli e i residui dei chilomicroni poveri di trigliceridi sono rimossi dalla circolazione epatica, dove apo E funge da ligando per la proteina correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità.

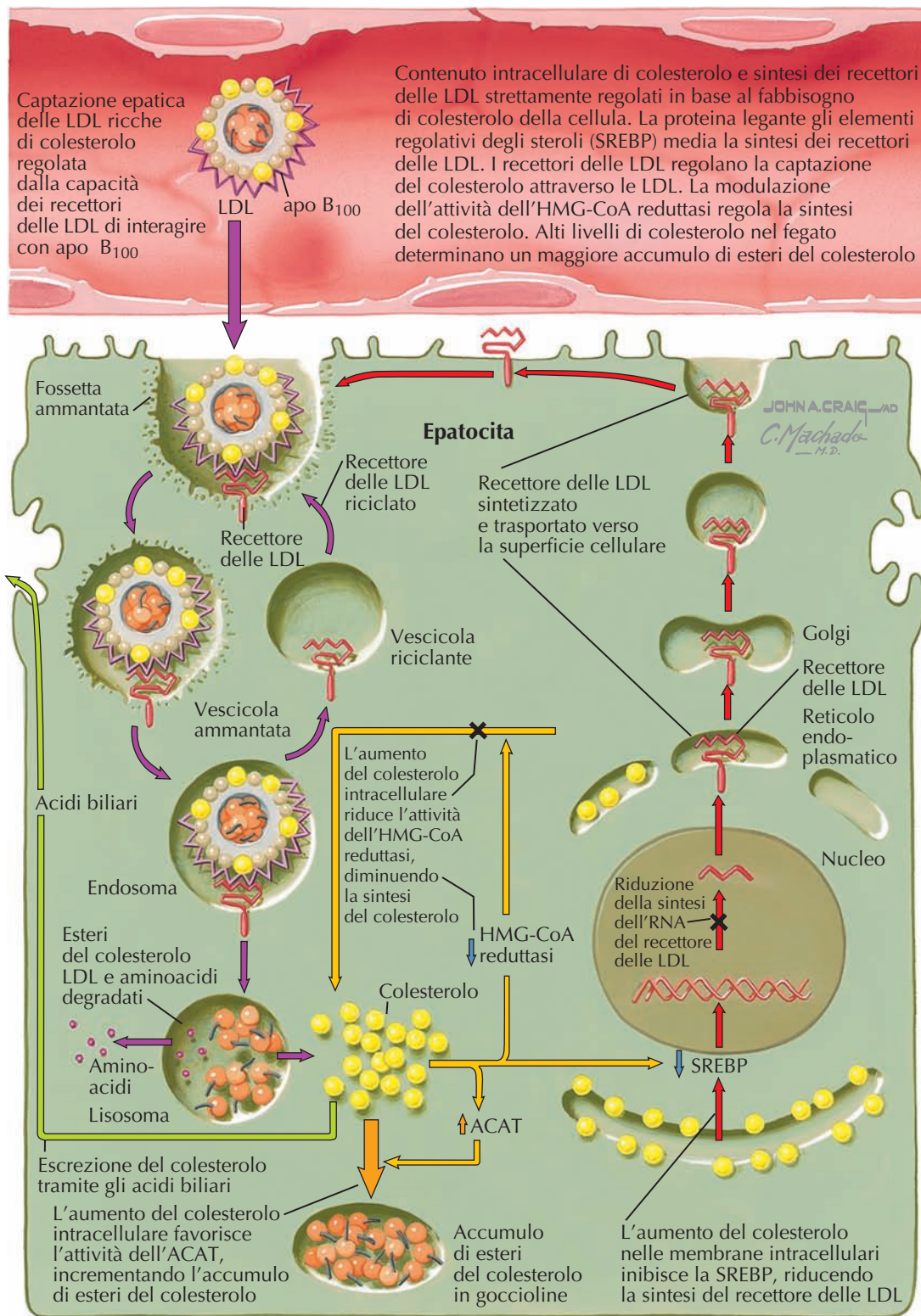
REGOLAZIONE DEL RECETTORE DELLE LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ E DEL CONTENUTO DI COLESTEROLO

Le concentrazioni ematiche di colesterolo sono regolate principalmente dalla via delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Circa il 70% del colesterolo plasmatico totale è costituito da LDL. Il recettore delle LDL, localizzato sulla superficie di tutte le cellule, favorisce l'internalizzazione delle lipoproteine. Il 75% circa delle LDL è captato dagli epatociti. Il numero dei recettori delle LDL presenti su ogni cellula è in costante cambiamento ed è strettamente regolato in modo da mantenere costanti le concentrazioni intracellulari di colesterolo. La proteina legante gli elementi regolativi degli steroli (SREBP) media la sintesi del recettore delle LDL; pertanto, quando vi è un equilibrio positivo del contenuto di colesterolo nella cellula, l'espressione del recettore delle LDL è sottoregolata dalla ridotta espressione della SREBP. Inoltre, con l'aumento del colesterolo cellulare, vi è anche una sottoregolazione dell'enzima di sintesi del colesterolo, 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi. Se invece l'equilibrio del contenuto di colesterolo nella cellula è negativo, l'aumentata espressione della SREBP determina un incremento del numero di recettori delle LDL e favorisce la captazione del colesterolo proveniente dalla circolazione.

Il recettore delle LDL si lega alle lipoproteine che contengono le apolipoproteine (apo) apo B₁₀₀ e apo E (ad es. LDL, residui dei chilomicroni, lipoproteine a bassissima densità [VLDL] e residui delle VLDL). Il complesso lipoproteina-recettore delle LDL è localizzato in un'area della membrana cellulare nota come "fossetta ammantata", che contiene clatrina, una proteina che favorisce il raggruppamento dei recettori delle LDL in una zona della membrana cellulare che si invagina per formare una vescicola intracellulare (endosoma). Con l'acidificazione dell'endosoma, il recettore delle LDL e la lipoproteina si scindono e le lipoproteine sono degradate a lisosomi. Il recettore delle LDL libero ritorna sulla superficie cellulare in una vescicola riciclovante. Negli epatociti, il pool intracellulare del colesterolo e dei suoi esteri è dinamico. L'aumento del colesterolo intracellulare favorisce l'attività dell'acil-CoA colesterolo aciltransferasi (ACAT), incrementando l'esterificazione e l'immagazzinamento del colesterolo. A sua volta, l'estere del colesterolo idrolasi può generare colesterolo libero.

Le linee guida del National Cholesterol Education Program del 2002 suggeriscono i seguenti valori soglia per le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale: valore ideale <200 mg/dL; valore limite compreso tra 200 e 240 mg/dL; valore alto >240 mg/dL. L'aumento delle concentrazioni ematiche di colesterolo è legato all'incremento della produzione o della secrezione in circolo o alla riduzione della clearance o della rimozione dalla circolazione (o a entrambi).

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è un disturbo a trasmissione autosomica dominante che aumenta la suscettibilità alle cardiopatie coronariche (CHD). L'FH è causata da mutazioni nel gene che codifica per il recettore delle LDL, che determinano un aumento di 2-3 volte delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo nei soggetti eterozigoti (prevalenza di circa un individuo su 500) e di 3-6 volte rispetto al limite superiore dell'intervallo di riferimento nei soggetti omozigoti. Dall'esame obiettivo di questi pazienti possono emergere reperti caratteristici (Tavole 7.6 e 7.7). L'anomalia familiare dell'apo B₁₀₀ è un disturbo causato dalla mutazione del gene che codifica



per l'apo B₁₀₀. Il legame tra un'apolipoproteina apo B₁₀₀ anomala e il recettore delle LDL determina un aumento delle concentrazioni plasmatiche delle LDL e del rischio di CHD.

La dislipidemia di tipo III (iperlipoproteinemia familiare di tipo III) è un disturbo a trasmissione autosomica recessiva caratterizzato da ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia da moderate a gravi ed è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per l'apo E, con conseguenti difetti nel legame tra la lipoproteina e il recettore delle LDL (Tavola 7.9).

L'alta concentrazione di lipoproteina(a) plasmatica (Lp[a]) è un disturbo caratterizzato dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche

di particelle di LDL alterate, in cui la proteina apo B₁₀₀ delle LDL è legata in modo covalente alla Lp(a). La Lp(a) presenta una struttura simile al plasminogeno e può interferire con la fibrinolisi. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di Lp(a) è associato a un maggiore rischio di CHD.

L'ipercolesterolemia poligenica è una malattia a eziologia multifattoriale, in quanto causata dalla combinazione di molteplici fattori genetici e ambientali. Viene diagnosticata escludendo altre cause genetiche primarie, verificando l'assenza di xantomi tendinei e in base ad anamnesi positiva per ipercolesterolemia in meno del 10% dei parenti di primo grado del paziente.

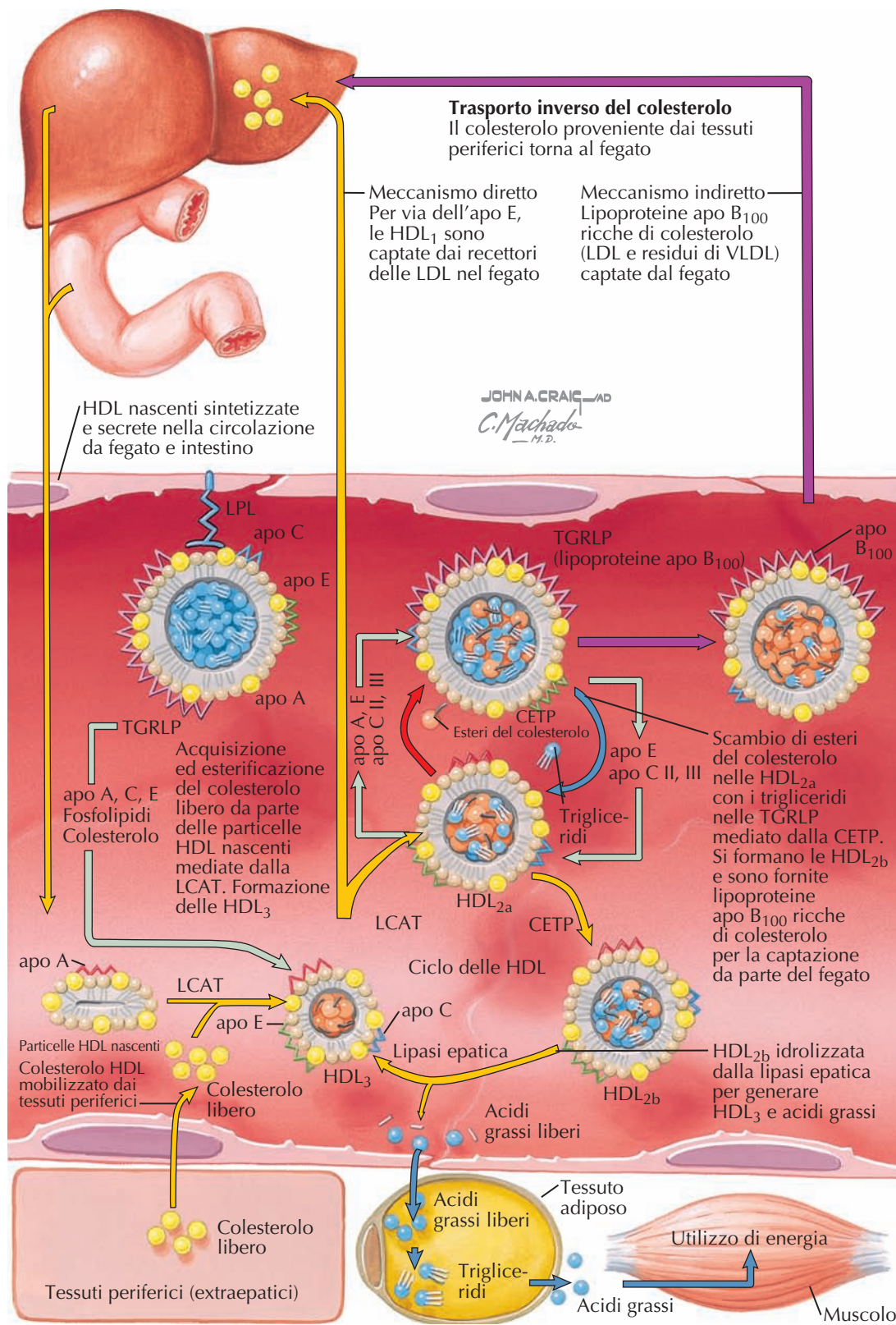
METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE AD ALTA DENSITÀ E TRASPORTO INVERSO DEL COLESTEROLO

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono particelle di piccole dimensioni formate per il 50% da lipidi (fosfolipidi, esteri del colesterolo, colesterolo libero e trigliceridi) e per il rimanente 50% da proteine. Le apolipoproteine (apo) principali sono apo A-I (65%), apo A-II (25%) e in percentuale minore apo C e apo E. Le maggiori sottoclassi delle HDL sono le HDL₂ e le HDL₃. Le HDL₁ costituiscono una sottoclasse minore, associata all'apo E. Le HDL ridistribuiscono i lipidi tra le cellule e le lipoproteine mediante un processo definito *trasporto inverso del colesterolo*, che prevede l'acquisizione di colesterolo proveniente dalle cellule da parte delle HDL e il suo trasporto verso altre cellule o verso il fegato.

Le fasi della formazione e del metabolismo delle HDL sono le seguenti: i piccoli dischi precursori, o nascenti, delle HDL composti da apo A-I e fosfolipidi sono sintetizzati nel fegato e nell'intestino tenue; dopodiché, ricevono il colesterolo libero proveniente dalle cellule o da altre lipoproteine (lipoproteine ricche in trigliceridi [TGRL] e residui dei chilomicroni e delle lipoproteine a bassissima densità [VLDL]); il colesterolo HDL libero viene esterificato dall'enzima attivato dall'apo A-I, la lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT). Il colesterolo esterificato diventa maggiormente idrofobico e si sposta dalla superficie del disco per formare un nucleo ricco di esteri del colesterolo, modificando la forma discoidale delle HDL, che diventano sferiche. Le particelle sferiche e mature delle HDL₂ rimuovono il colesterolo in eccesso e, dato il loro aumento di volume, sono definite HDL₃. Le HDL acquisiscono il colesterolo mediante il trasferimento acqueo dalle cellule (desorbimento passivo) o il trasporto, favorito dalle proteine leganti la superficie delle cellule. Diverse proteine presenti sulla superficie cellulare facilitano l'efflusso del colesterolo libero. Ad esempio, ABCA1 si lega all'apo A-I e favorisce il trasferimento del colesterolo libero e dei fosfolipidi alle HDL. Mutazioni del gene che codifica per ABCA1 possono impedire questo processo, determinando un disturbo lipidico noto come malattia di Tangier (Tavola 7.8).

Per effetto dell'apo E, le HDL₁ sono captate dai recettori delle LDL nel fegato. Inoltre, la proteina di trasferimento del colesterolo esterificato (CETP) trasferisce gli esteri del colesterolo (scambiandoli con i trigliceridi) dalle HDL₂ alle TGRL (ad es. VLDL, LDL e residui), poi trasportati al fegato. Un'ulteriore via di redistribuzione del colesterolo dalle HDL è quella del recettore spazzino di tipo B1 (SR-B1) che favorisce la captazione selettiva degli esteri del colesterolo da parte delle ghiandole surrenali, delle gonadi e del fegato. Le particelle di HDL₂ che sono state parzialmente private di esteri del colesterolo e arricchite di trigliceridi dalla CETP possono essere riconvertite in HDL₃ grazie all'azione della lipasi epatica che idrolizza i trigliceridi.

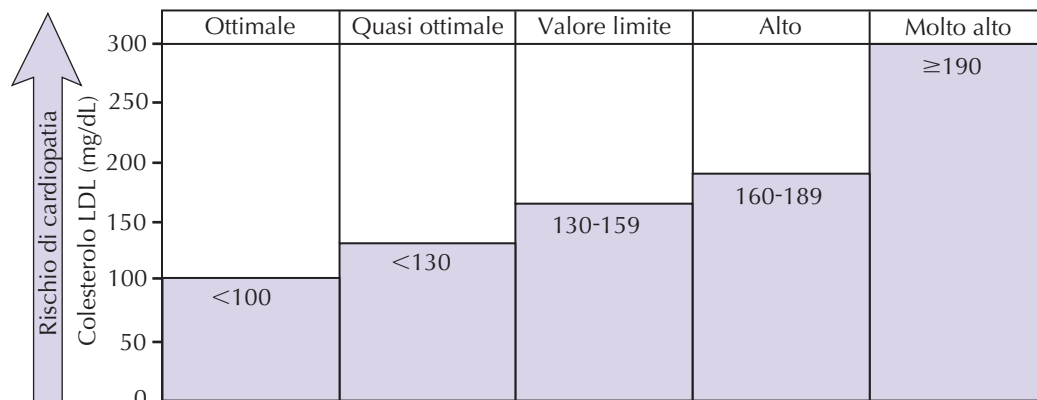
Il trasporto inverso del colesterolo è un processo antiaterogenico caratterizzato dalla redistribuzione del colesterolo dalle cellule che ne hanno in eccesso (ad es. le cellule delle pareti arteriose) a quelle che lo necessitano o al fegato, per l'escrezione. Esiste una relazione inversa tra le concentrazioni plasmatiche di HDL e il rischio di malattie cardio-vascolari. Oltre al trasporto inverso del colesterolo, le HDL presentano altre proprietà antiaterogeniche. Ad esempio, l'enzima paraoxonasi associato alle HDL inibisce l'ossidazione delle



LDL. Inoltre, le HDL e l'apo A-I stabilizzano la membrana cellulare degli eritrociti e impediscono la diffusione di lipidi anionici attraverso il doppio strato, una fase necessaria per l'attivazione della protrombina e la formazione di trombi.

Da diverse alterazioni della via delle HDL possono derivare concentrazioni plasmatiche di HDL basse o elevate. Ad esempio, le mutazioni nel gene che codifica per apo A-I possono ridurre la produzione di HDL poiché in caso di mancata attivazione della LCAT,

le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 10 mg/dL (intervalli di riferimento: basse, se inferiori a 40 mg/dL; normali se comprese tra 40 e 60 mg/dL; ideali, se superiori a 60 mg/dL). Nei soggetti con deficit di CETP si osservano aumenti delle concentrazioni plasmatiche di HDL dovuti al minore trasferimento di esteri del colesterolo dalle HDL alle lipoproteine contenenti apo B. Gli individui omozigoti con deficit di CETP presentano concentrazioni di HDL superiori a 100 mg/dL.



IPERCOLESTEROLEMIA

Il colesterolo riveste un ruolo primario nel funzionamento delle membrane cellulari e agisce come precursore degli ormoni steroidei. Tuttavia, quando le concentrazioni ematiche di colesterolo legato alle LDL oltrepassano determinati livelli, si parla di *ipercolesterolemia*. L'ipercolesterolemia può essere un fattore predisponente l'aterosclerosi e può aumentare il rischio di vasculopatie (ad es. cardiopatia coronarica [CHD], malattia cerebro-vascolare e malattia vascolare periferica).

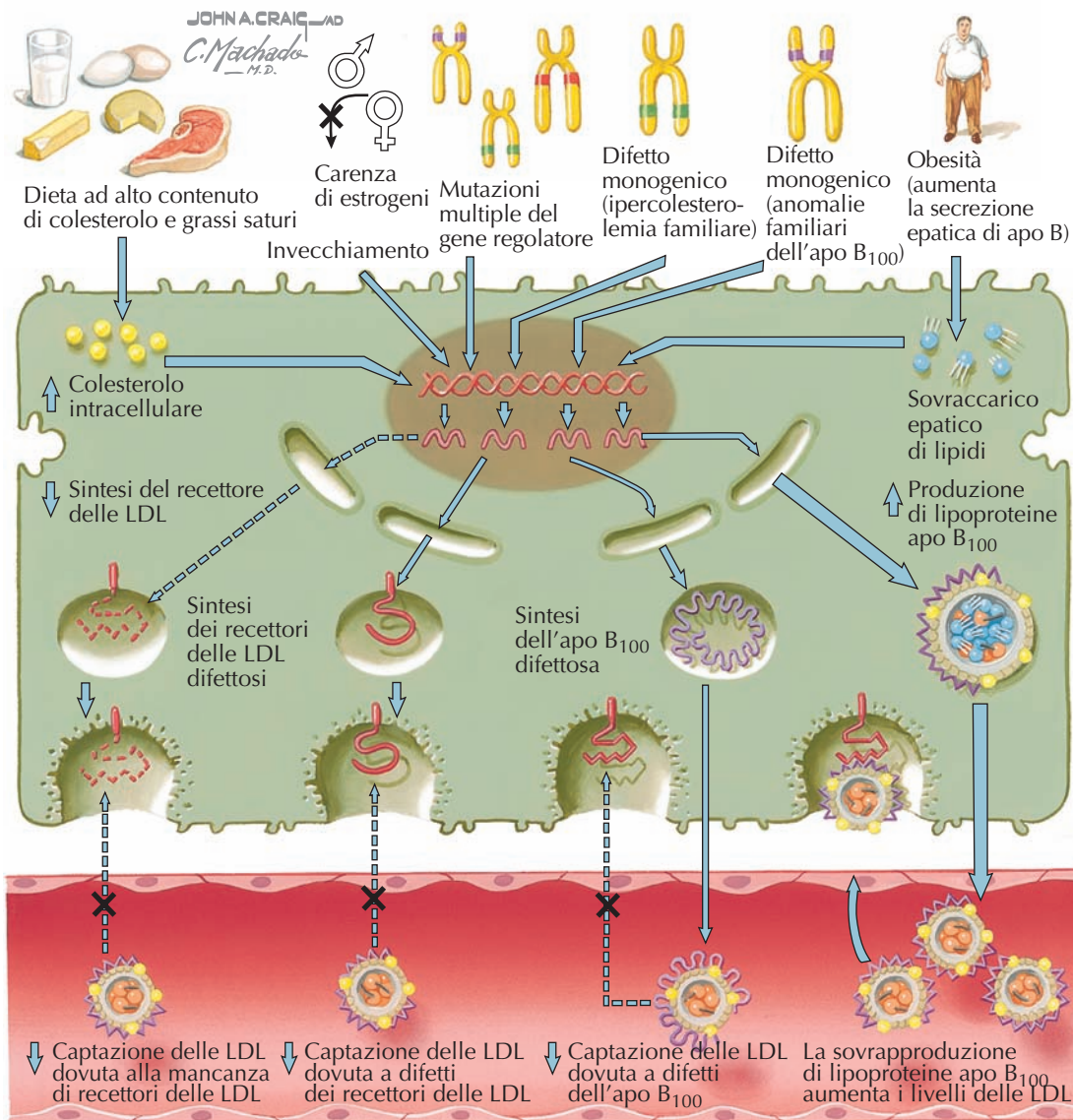
Il National Heart Lung and Blood Institute dei National Institutes of Health statunitensi ha pubblicato tre linee guida (nel 1988, 1993, 2002) per il continuo aggiornamento delle raccomandazioni concernenti la gestione clinica delle ipercolesterolemie. L'Adult Treatment Panel III (ATP III) è la terza e più recente comunicazione del gruppo di esperti del National Cholesterol Education Program (NCEP) per la diagnosi, valutazione e terapia dell'ipercolesterolemia negli adulti. L'ATP III stabilisce i valori soglia per le concentrazioni ematiche di colesterolo LDL sulla base del rischio cardio-vascolare. Ad esempio, una concentrazione plasmatica di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dL è ritenuta ottimale. Con l'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL, aumenta anche il rischio cardio-vascolare. La presenza di fattori di rischio (ad es. fumo, ipertensione, basse concentrazioni plasmatiche di colesterolo HDL, anamnesi familiare positiva per CHD prematura, età [uomini ≥45 anni; donne, ≥55 anni]) comporta la modifica degli intervalli di riferimento in cui devono rientrare i livelli di colesterolo LDL. Ad esempio, in presenza di CHD o di fattori equivalenti di rischio di CHD (ad es. diabete mellito), i livelli ottimali del colesterolo LDL si riducono a meno di 100 mg/dL; in presenza di due o più fattori di rischio, questo tipo di colesterolo deve essere inferiore a 130 mg/dL, mentre in presenza di nessuno o di un solo fattore di rischio, devono essere inferiori a 160 mg/dL.

I fattori che concorrono all'aumento delle concentrazioni plasmatiche delle LDL sono molteplici. Ad esempio, una dieta ricca di grassi saturi e di colesterolo determina l'incremento delle concentrazioni ematiche di quest'ultimo. Nonostante i livelli di colesterolo nel sangue siano controllati in diverse sedi, la via regolatrice principale è quella del recettore delle LDL. I recettori delle LDL sono presenti sulla superficie cellulare della maggior parte delle cellule e mediano la captazione delle lipoproteine contenenti le apolipoproteine (apo) B₁₀₀ e apo E (ad es. LDL, residui dei chilomicroni, VLDL, residui delle VLDL e HDL₁).

L'ipercolesterolemia familiare è un disturbo relativamente comune causato da mutazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL. Una sintesi ridotta, o la sintesi dei recettori delle LDL anomali, determina un aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL (di 3 e 6 volte rispetto all'intervallo di riferimento, rispettivamente, nei soggetti eterozigoti e in quelli omozigoti) (Tavole 7.6 e 7.7).

Le mutazioni del gene che codifica per l'apo B₁₀₀ sono piuttosto comuni e determinano un legame difettoso tra il colesterolo LDL e il recettore delle LDL. I reperti clinici e l'assetto lipidico ematico sono simili a quelli riscontrati nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare (Tavole 7.6 e 7.7).

Cause multifattoriali



L'iperapobetalipoproteinemia familiare (sovrapproduzione di apo B₁₀₀) e l'iperlipidemia familiare combinata sono due disturbi ereditari a trasmissione autosomica dominante. Sebbene le anomalie genetiche sottostanti a queste condizioni non siano ancora state identificate (si ritiene siano legate a molteplici fattori genetici), si tratta di due disturbi relativamente comuni, associati ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL e dei trigliceridi, nonché a una maggiore suscettibilità alle CHD. Le due condizioni

sono, inoltre, associate alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo HDL, all'ipertrigliceridemia a digiuno, all'obesità e all'iperuricemia. Si deve sospettare la presenza di iperlipidemia familiare combinata nei soggetti che presentano ipercolesterolemia moderata in combinazione a ipertrigliceridemia anch'essa moderata, e hanno un'anamnesi familiare positiva per CHD prematura. Nei pazienti affetti da iperapobetalipoproteinemia familiare o da iperlipidemia familiare combinata non si osservano xantomi.

XANTOMATOSI IPERCOLESTEROLEMICA

L'ipercolesterolemia grave può determinare xantomi cutanei e tendinei. Queste protuberanze della cute sono dovute all'accumulo di grossi macrofagi (10-20 μm di diametro) infarciti di colesterolo. Le elevate concentrazioni ematiche di colesterolo legato alle LDL sono captate dai recettori spazzino non saturabili presenti sui macrofagi. Lo xantelasma della palpebra è spesso accompagnato da arco corneale prematuro (che colpisce soggetti di età inferiore ai 40 anni). Gli xantomi piani e tuberosi interessano con maggiore frequenza i gomiti, le ginocchia e le natiche, in quanto si tratta di aree corporee maggiormente esposte ad attrito. Gli xantomi tuberosi si osservano con maggiore frequenza nei soggetti con mutazioni omozigoti nel gene che codifica per il recettore delle LDL (si veda oltre).

Le peculiari lesioni degli xantomi tendinei sono vere e proprie parti del tendine, da cui non possono essere divise in modo meccanico. I noduli interessano i tendini estensori della mano, i tendini di Achille e i tendini rotulei. Questo tipo di lesione nodulare può essere facilmente confuso con i noduli dell'artrite reumatoide, ma è rapidamente distinguibile in quanto lo xantoma non è doloroso e i pazienti affetti da artrite reumatoide non presentano il marcato aumento delle concentrazioni ematiche di colesterolo LDL, tipico dei soggetti con xantomi.

Nella prima fase, le lesioni aterosclerotiche appaiono come vescicole sporgenti che contengono macrofagi infarciti di lipidi (cellule schiumose) al di sotto dell'intima. In seguito, queste lesioni diventano sclerotiche (Tavole 7.12 e 7.13). L'ateroma dell'intima arteriosa è la caratteristica più pericolosa delle xantomatosi ipercolesterolemiche familiari per via della sua frequente insorgenza nei vasi coronarici che può causare angina e infarto miocardico in età precoce.

Le xantomatosi ipercolesterolemiche sono manifestazioni dell'ipercolesterolemia familiare (FH) (un disturbo a trasmissione autosomica dominante causato da mutazioni nel gene che codifica per il recettore delle LDL) o di anomalie familiari dell'apolipoproteina B₁₀₀ (causate da mutazioni nel gene che codifica per l'apo B₁₀₀).

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: MUTAZIONI DEL RECETTORE DELLE LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ

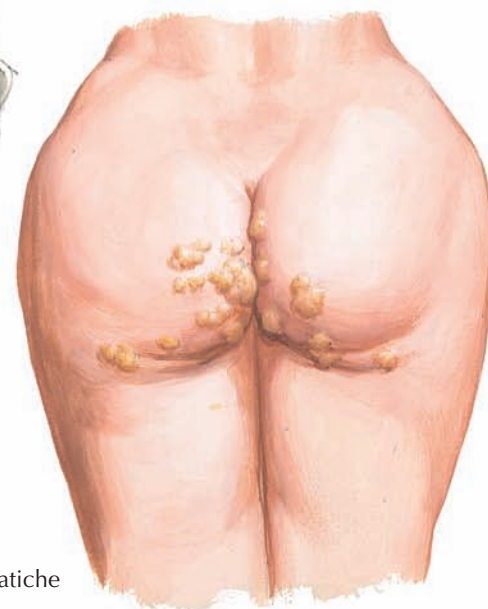
L'FH è un disturbo monogenico relativamente comune causato da mutazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL. In presenza di questa condizione, il colesterolo LDL non viene eliminato in modo efficace dalla circolazione, con il conseguente aumento delle sue concentrazioni plasmatiche. Si verifica un aumento della captazione del colesterolo LDL da parte dei recettori spazzini dei macrofagi, con un marcato accumulo di lipidi nei macrofagi (cellule schiumose). Sono state identificate oltre 900 mutazioni distinte del recettore delle LDL determinanti FH. Le mutazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL includono mutazioni che determinano i seguenti fenomeni: una ridotta sintesi del recettore delle LDL, un minore trasporto intracellulare del recettore delle LDL dal reticolo endoplasmatico all'apparato di Golgi, la formazione di un legame difettoso tra il colesterolo LDL e il recettore delle LDL e l'internalizzazione anomala del recettore delle LDL dopo il legame con l'omomero colesterolo. Da ciò si evince che l'impatto delle mutazioni del recettore delle LDL sulle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL e sul rischio di cardiopatia coronarica (CHD) dipende molto dalla mutazione specifica. Inoltre, i soggetti con mutazioni del recettore delle LDL omozigoti sono colpiti dalla patologia in modo molto più grave rispetto ai pazienti eterozigoti.



Xantelasma della palpebra

Xantomi piani e tuberosi
su gomiti e ginocchia

Siero limpido

Xantomi piani
e tuberosi sulle natiche

L'FH eterozigote è un disturbo relativamente comune che interessa un individuo su 500; i sintomi sono presenti fin dalla nascita. Nei soggetti con FH eterozigote, le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale sono generalmente superiori a 300 mg/dL, mentre quelle di colesterolo LDL sono superiori a 250 mg/dL e i livelli di trigliceridi non sono elevati. Circa il 75% dei pazienti affetti da FH eterozigote presenta xantelasma e xantomi tendinei. Inoltre, in questi soggetti si verificano comunemente CHD prematura e valvulopatia

cardiaca prima dei 45 anni di età. Si deve sospettare la presenza di FH eterozigote nei pazienti con concentrazioni plasmatiche elevate di colesterolo LDL, concentrazioni plasmatiche di trigliceridi nella norma, xantomi tendinei e anamnesi familiare positiva per CHD. La diagnosi di FH eterozigote è formulata in base al quadro clinico. A causa dell'elevato numero di potenziali mutazioni, il test per il rilevamento di anomalie dovute a mutazioni della linea germinale del gene che codifica per il recettore delle LDL non viene eseguito di routine.

XANTOMATOSI IPERCOLESTEROLEMICA (Seguito)

L'FH omozigote è una malattia rara. Chi ne soffre viene sottoposto a valutazione clinica per via di un'anamnesi familiare positiva per CHD prematura, o per la comparsa di xantomi in giovane età (inferiore a 10 anni). Le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale sono tipicamente comprese tra 600 e 1.000 mg/dL, mentre quelle di colesterolo LDL tra 550 e 950 mg/dL. Gli xantomi tuberosi si sviluppano in genere prima dei 6 anni di vita e sono peculiari dell'FH omozigote; questi soggetti sviluppano inoltre xantelasma e xantomi tendinei, comuni nei pazienti che presentano mutazioni eterozigote del gene che codifica per il recettore delle LDL. Se l'ipercolesterolemia non è adeguatamente trattata, la CHD sintomatica può insorgere prima dei 10 anni di età, mentre l'infarto miocardico fatale si verifica, di norma, prima dei 20 anni. La valvulopatia aortica (ad es. stenosi aortica) è più comune (si verifica in ~50% dei soggetti affetti) e si manifesta in modo più grave nell'FH omozigote anziché in quella eterozigote. La diagnosi di FH omozigote deve essere sospettata in presenza di concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL superiori a 500 mg/dL.

Il trattamento dei soggetti con FH eterozigote prevede una dieta a basso contenuto di colesterolo e la terapia farmacologica a base di inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi. Alcuni pazienti possono necessitare dell'aggiunta di un farmaco sequestrante gli acidi biliari o di un inibitore dell'assorbimento intestinale di colesterolo.

Il trattamento dei soggetti con FH omozigote è problematico. A causa del legame limitato con il colesterolo LDL residuo, la terapia farmacologica con inibitori della HMG-CoA riduttasi, sequestranti gli acidi biliari e inibitori dell'assorbimento intestinale di colesterolo ha un'efficacia subottimale. La terapia maggiormente efficace prevede la rimozione selettiva periodica (ogni 1-3 settimane) del colesterolo LDL mediante aferesi extracorporea.

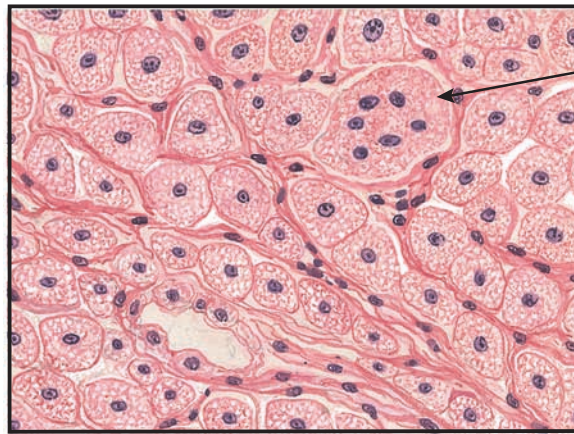
ANOMALIE FAMILIARI DELL'APOLIPOPROTEINA B₁₀₀

Le anomalie familiari dell'apo B₁₀₀ rappresentano un disturbo piuttosto comune che interessa un soggetto ogni 500 e sono causate da una mutazione del gene che codifica per l'apo B₁₀₀. A oggi, si è riscontrato che i pazienti maggiormente colpiti presentano la stessa mutazione puntiforme in corrispondenza del codone 3.500. L'apo B₁₀₀ è il ligando che lega il colesterolo LDL al recettore delle LDL; pertanto, i fenotipi biochimici e clinici sono molto simili a quelli dei soggetti che presentano mutazioni del recettore delle LDL. Questi individui sperimentano aumenti isolati delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL, xantelasma, xantomi tendinei e CHD prematura. In linea generale, i quadri clinici delle anomalie familiari dell'apo B₁₀₀ eterozigoti e omozigoti sono rispettivamente meno gravi di quelli delle forme eterozigoti e omozigoti dell'FH. Dal punto di vista clinico, le anomalie familiari dell'apo B₁₀₀ non possono essere distinte dall'FH; il test per il rilevamento di anomalie dovute a mutazioni della linea germinale è l'unico metodo attualmente disponibile per determinare questa distinzione.

Il trattamento delle anomalie familiari dell'apo B₁₀₀ è simile a quello dell'FH eterozigote ed è incentrato su una dieta a basso contenuto di colesterolo e sulla terapia farmacologica a base di inibitori della HMG-CoA riduttasi, di sequestranti gli acidi biliari e di inibitori dell'assorbimento intestinale di colesterolo.

SITOSTEROLEMIA E XANTOMATOSI CEREBRO-TENDINEA

Gli xantomi tendinei e la CHD prematura possono verificarsi anche indipendentemente da anomalie del metabolismo del colesterolo LDL. La sitosterolemia è un disturbo a trasmissione autosomica

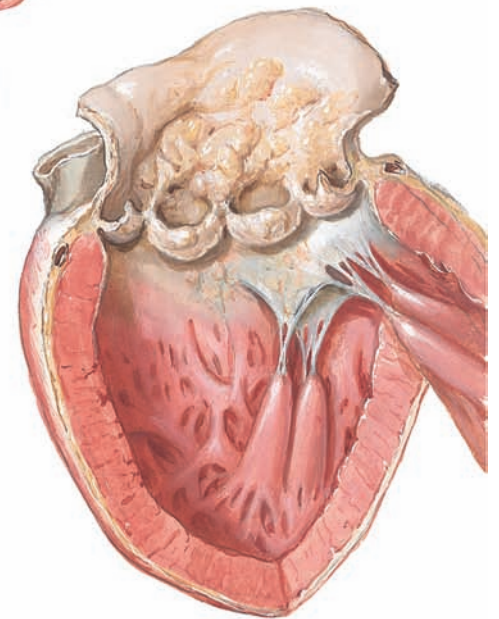


Xantoma tuberoso (forte ingrandimento): cellule xantomatose e cellule giganti polinucleate (cellule di Touton) nel tessuto fibroso

Xantomi dei tendini estensori delle dita



Grandi xantomi di entrambi i tendini di Achille



Infiltrazione xantomatosa delle valvole aortiche e dell'intima dell'aorta intorno agli orifici delle arterie coronarie

recessiva determinato da mutazioni dei geni che codificano per gli *ATP-binding cassette* G5 e G8, che normalmente limitano l'assorbimento degli steroli vegetali. Ne consegue un maggiore assorbimento gastrointestinale di colesterolo e steroli vegetali. Gli steroli vegetali e il colesterolo LDL si accumulano nel plasma e nei tessuti periferici, determinando CHD prematura e xantomi tendinei. I livelli plasmatici di colesterolo LDL sono elevati. La cromatografia gascosa mostra livelli elevati di steroli vegetali.

La xantomatosi cerebro-tendinea (CTX) è una malattia a trasmissione autosomica recessiva dell'immagazzinamento dei lipidi,

nonché una forma di leucodistrofia. È causata da un blocco della sintesi degli acidi biliari, dovuto alla mancanza della 27-idrossilasi (per via di mutazioni del gene *CYP27A1*), con conseguente accumulo di colesterolo e colesanololo in tutti i tessuti. Nei pazienti con CTX, i livelli plasmatici dei lipidi sono normali. Gli xantomi si sviluppano nel sistema nervoso centrale, nei tendini, nella cute, nelle ossa e nei polmoni. A causa dei difetti associati nella sintesi e nel mantenimento della guaina mielinica dei nervi, la CTX ha effetti dominanti sul sistema nervoso centrale e determina, pertanto, atassia cerebellare e segni della degenerazione del tratto cortico-spinale.

ABETALIPOPROTEINEMIA E MALATTIA DI TANGIER

L'abetaliipoproteinemia e la malattia di Tangier sono due sindromi ereditarie caratterizzate da gravi deficit o assenza totale di lipoproteine specifiche.

ABETALIPOPROTEINEMIA

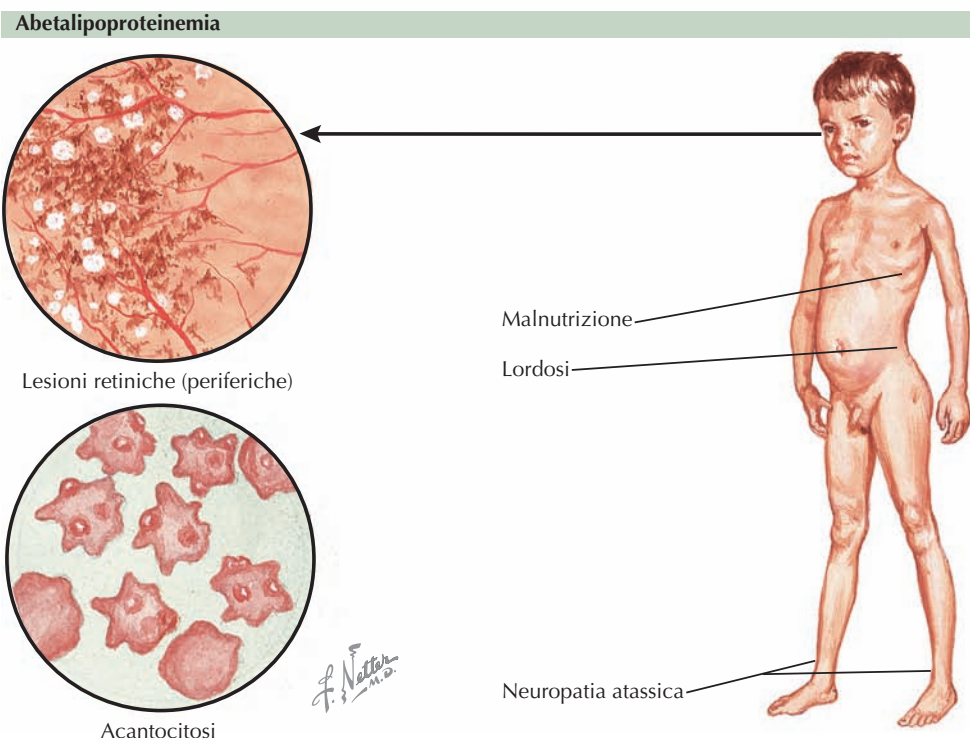
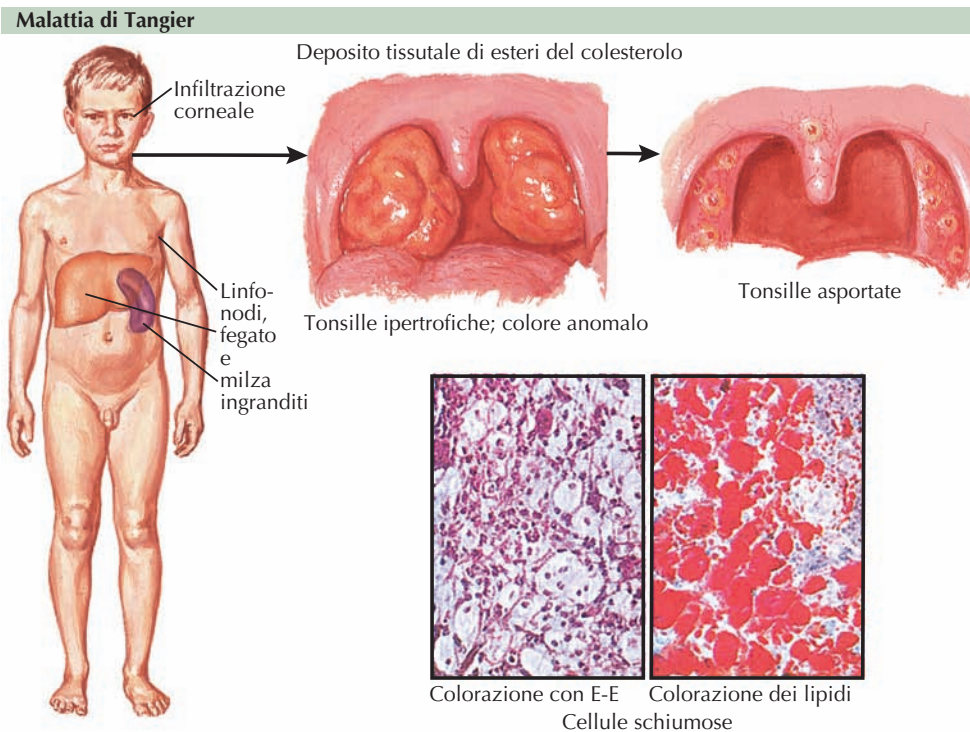
L'abetaliipoproteinemia (OMIM 200100) è un raro disturbo a trasmissione autosomica recessiva che si manifesta di norma nell'infanzia con ipocolesterolemia, malassorbimento dei grassi e acantocitosi. Nel corso della vita, i deficit di vitamine liposolubili determinano retinite pigmentosa atipica, neuropatia della colonna posteriore e miopia. L'abetaliipoproteinemia è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per la grande subunità della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi, alle quali consegue una produzione e una secrezione anomala di apolipoproteina B (apo B) e di lipoproteine contenenti apo B. La proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi è fondamentale per il trasferimento dei trigliceridi e dei fosfolipidi nel lume del reticolo endoplasmatico degli enterociti e per l'assemblaggio delle VLDL, una fase necessaria per la normale secrezione epatica di apo B₁₀₀. Una lipidizzazione insufficiente di queste particelle nascenti impedisce la sintesi e la secrezione di chilomicroni e VLDL da parte dell'intestino e del fegato. Questo difetto determina il malassorbimento gastrointestinale dei grassi e concentrazioni plasmatiche estremamente basse di colesterolo, trigliceridi, VLDL e assenza di betaliipoproteine.

La mancanza di apo B comporta steatorrea, sintomi associati a deficit di vitamine liposolubili (vitamine A, D, E e K), sintomi neurologici (ad es. retinite pigmentosa, neuropatia periferica, atassia, lordosi dovuta a debolezza muscolare, neuropatia motoria e sensoriale, ritardo mentale) e acantocitosi (eritrociti a spina). Nei soggetti con mutazioni omozigoti del gene che causa la patologia, la produzione di glucocorticoidi cortico-surrenali può essere carente. I sintomi neurologici possono prevalere nel quadro clinico con debolezza generalizzata a insorgenza precoce (ad es. all'età di 1-2 anni), atrofia muscolare distale, perdita della sensibilità propriocettiva, degenerazione della colonna posteriore con neuropatia sensoriale e atrofia cerebellare con atassia e nistagmo. I bambini affetti da abetaliipoproteinemia appaiono malnutriti e hanno una crescita ritardata. Alcuni pazienti possono presentare steatosi e cirrosi epatiche, probabilmente secondarie al trattamento con trigliceridi a catena media. In un paziente che si è sottoposto a trapianto di fegato per via della cirrosi epatica, il profilo sierico delle lipoproteine si è normalizzato, ma il malassorbimento gastrointestinale dei grassi non si è risolto.

Alcuni studi di laboratorio mostrano l'assenza di proteine plasmatiche contenenti apo B e livelli estremamente bassi di colesterolo totale (<50 mg/dL). La diagnosi e il trattamento tempestivi sono fondamentali per evitare ritardi della crescita e complicanze neuroretiniche. La terapia prevede una dieta a basso contenuto lipidico (ad es. 5 g/die nei bambini) per il trattamento delle anomalie digestive e per consentire il normale assorbimento di proteine e carboidrati, l'assunzione di acidi grassi essenziali sotto forma di oli vegetali e di quantità elevate di vitamine liposolubili (vitamine A, D, E e K).

MALATTIA DI TANGIER

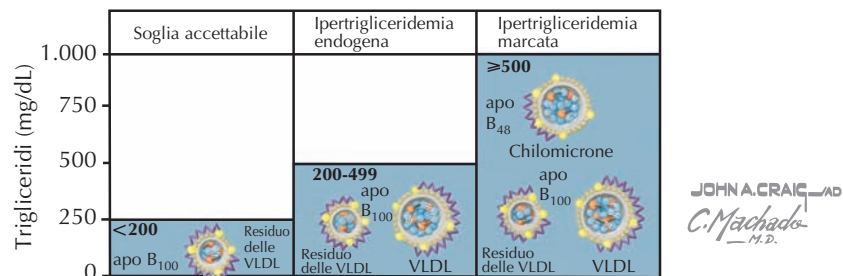
La malattia di Tangier (OMIM 205400) è un disturbo a trasmissione autosomica dominante che determina basse concentrazioni sieriche di colesterolo HDL. La malattia di Tangier è così denominata poiché fu osservata in origine in un probando dell'isola di Tangier, nella baia di Chesapeake, negli Stati Uniti. Questa patologia è causata da



mutazioni nel gene del trasportatore *ABCA1* che codifica per la proteina di regolazione dell'efflusso di colesterolo. *ABCA1* è fondamentale per il trasporto intracellulare del colesterolo, infatti, una sua compromissione causa la riduzione dell'efflusso di colesterolo nelle particelle HDL nascenti, generando particelle prive di lipidi che saranno poi rapidamente catabolizzate. Pertanto, l'incapacità delle apolipoproteine di nuova sintesi di acquisire i lipidi cellulari attraverso la via del trasportatore *ABCA1* determina la loro rapida degradazione e un eccessivo accumulo di colesterolo nei macrofagi. *ABCA1* svolge un ruolo cruciale nella modulazione del flusso del colesterolo tissutale e dei fosfolipidi nella via del trasporto inverso del colesterolo. L'efflusso compromesso di colesterolo mediato dalle HDL e proveniente dai macrofagi determina un notevole accumulo

di esteri del colesterolo (cellule schiumose) in tutto l'organismo e, di conseguenza, epatosplenomegalia. I soggetti che presentano queste condizioni sviluppano molto frequentemente una cardiopatia coronarica prematura. Gli individui con mutazioni omozigoti nel trasportatore *ABCA1* non hanno HDL plasmatiche, mentre in presenza di mutazioni eterozigoti i soggetti hanno concentrazioni ridotte del 50% rispetto ai soggetti con due alleli normali.

I reperti dell'esame obiettivo includono tonsille di colore arancione (per via dei depositi di colesterolo), opacità corneali, epatosplenomegalia e neuropatia periferica. I reperti degli studi di laboratorio mostrano invece l'assenza di colesterolo HDL e basse concentrazioni di colesterolo totale. Al momento, non esiste alcun trattamento specifico per la malattia di Tangier.



IPERTRIGLICERIDEMIA

In base al rischio di eventi coronarici, le concentrazioni sieriche dei trigliceridi possono essere classificate nel seguente modo: normali, se inferiori a 150 mg/dL; al limite, se tra 150 e 199 mg/dL; alte, se tra 200 e 499 mg/dL; molto alte, se pari o superiori a 500 mg/dL. In presenza di concentrazioni sieriche superiori a 199 mg/dL si parla di ipertrigliceridemia, condizione associata a un aumento del rischio di malattia cardio-vascolare. L'ipertrigliceridemia può essere causata o esacerbata dall'obesità, dal diabete mellito non adeguatamente controllato, dalla sindrome nefrosica, dall'ipotiroidismo e dai trattamenti a base di estrogeni orali.

L'ipertrigliceridemia è determinata dall'accumulo nel sangue di lipoproteine ricche in trigliceridi (ad es. lipoproteine a bassissima densità [VLDL], residui delle VLDL e chilomicroni). È associata a gradi variabili di ipercolesterolemia in quanto anche le lipoproteine ricche in trigliceridi trasportano il colesterolo. I trigliceridi presenti nei chilomicroni e nelle VLDL sono idrolizzati dalla lipoproteina lipasi (LPL) e le molecole degli acidi grassi liberi sono utilizzate come fonti energetiche. La LPL favorisce, inoltre, il trasferimento del colesterolo al colesterolo HDL. Ne consegue che, se l'attività della LPL non è sufficiente, si presentano ipertrigliceridemia e basse concentrazioni ematiche di colesterolo HDL.

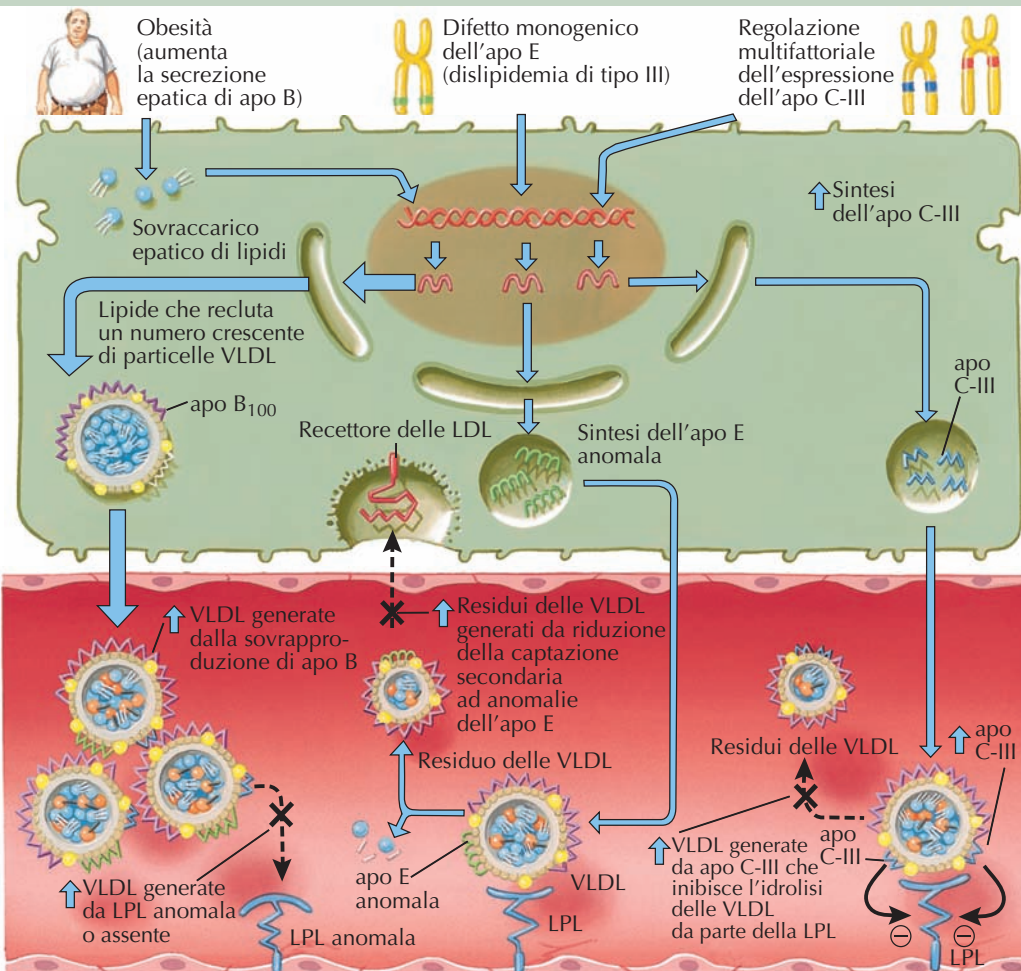
I disturbi del metabolismo dei lipidi possono essere distinti secondo la classificazione fenotipica della dislipidemia di Fredrickson, basata sui pattern delle lipoproteine ricavati mediante elettroforesi o ultracentrifugazione:

- fenotipo I (deficit di LPL): aumento delle concentrazioni sieriche dei chilomicroni e, in modo marcato, dei trigliceridi. Lo strato superiore del siero ha un aspetto chilosio;
- fenotipo IIa (ipercolesterolemia familiare): aumento delle concentrazioni sieriche di colesterolo LDL e di colesterolo totale. Il siero ha un aspetto limpido;
- fenotipo IIb: aumento delle concentrazioni sieriche di colesterolo LDL e VLDL. Il siero ha un aspetto limpido;
- fenotipo III (iperlipoproteinemia familiare di tipo III): aumento delle concentrazioni sieriche dei chilomicroni e dei residui delle VLDL. Il siero ha un aspetto torbido;
- fenotipo IV (ipertrigliceridemia familiare): aumento delle concentrazioni sieriche delle VLDL. Il siero ha un aspetto torbido;
- fenotipo V (ipertrigliceridemia mista): aumento delle concentrazioni sieriche delle VLDL e dei chilomicroni. Lo strato superiore del siero ha un aspetto chilosio mentre quello inferiore è torbido.

La dislipidemia di tipo I è causata da un raro disturbo recessivo ed è associata all'assenza totale dell'attività della LPL o dell'apolipoproteina (apo) C-II (il ligando delle LPL su chilomicroni e VLDL). L'ipertrigliceridemia grave insorge a causa del blocco della clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi nel plasma. La sindrome da iperchilomicronemia è osservata con frequenza nei pazienti affetti da dislipidemia di tipo I (Tavole 7.10 e 7.11).

La dislipidemia di tipo IIa è l'ipercolesterolemia familiare associata a deficit del recettore delle LDL che comportano aumenti marcati delle concentrazioni sieriche delle LDL (Tavole 7.6 e 7.7). La dislipidemia di tipo IIb, invece, consiste nell'iperlipidemia familiare combinata dovuta alla ridotta disponibilità del recettore delle LDL o alla sua minore funzionalità e all'aumento dell'apo B, che determina

Fattori di rischio



un incremento dei livelli ematici di colesterolo LDL e delle VLDL (Tavola 7.5).

La dislipidemia di tipo III, nota anche come iperlipoproteinemia familiare di tipo III, è associata a isoforme specifiche del gene *APOE*; tuttavia, è probabile che anche altri fattori genetici e ambientali contribuiscano allo sviluppo e all'esacerbazione della patologia. L'apo E è necessaria per la clearance dei chilomicroni e dei residui delle VLDL mediata dal recettore. Il genotipo più comune di *APOE* è *APOE**E3/*APOE**E3. L'isoforma E2 ha un'affinità inferiore per il recettore delle LDL rispetto all'isoforma E3, pertanto vi è una scarsa clearance delle VLDL e dei residui dei chilomicroni che contengono l'isoforma E2. La dislipidemia di tipo III insorge quando i pazienti sono omozigoti per l'allele E2. Questo difetto causa cardiopatia coronarica prematura e malattia vascolare periferica. All'esame obiettivo è possibile osservare xantomi tuberolo-eruttivi (Tavole 7.6 e 7.7).

L'ipertrigliceridemia familiare (dislipidemia con fenotipo IV) è un disturbo a trasmissione autosomica dominante causato da mutazioni inattivanti del gene che codifica per la LPL e associato a un aumento moderato delle concentrazioni sieriche dei trigliceridi (200-500

mg/dL), a concentrazioni sieriche normali di colesterolo LDL e basse di colesterolo HDL. Il grado di ipertrigliceridemia può essere esacerbato da agenti esogeni (ad es. terapia sostitutiva a base di estrogeni orali). L'ipertrigliceridemia familiare è, in genere, associata a obesità, insulino-resistenza, iperglicemia e ipertensione.

L'ipertrigliceridemia mista (dislipidemia con fenotipo V) è caratterizzata da livelli di trigliceridi superiori al 99° percentile dei valori normali. Il plasma supernatante ha un aspetto chilosio e vi è un aumento delle concentrazioni di chilomicroni e VLDL. Le manifestazioni cliniche includono epatosplenomegalia e xantomi eruttivi.

L'iperlipidemia familiare combinata è un disturbo geneticamente eterogeneo causato dall'eccessiva produzione di apolipoproteina B₁₀₀ di origine epatica associata alle VLDL. I pazienti affetti presentano tipicamente ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

Anche le apolipoproteine C regolano il metabolismo dei trigliceridi. Apo C-I e apo C-III modulano la captazione delle lipoproteine ricche in trigliceridi (residui dei chilomicroni, VLDL) interferendo con la capacità dell'apo E di mediare il legame con le vie del recettore delle lipoproteine.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

Nella maggioranza dei casi l'ipertrigliceridemia non si associa a una sintomatologia specifica. Tuttavia, qualora i valori di trigliceridi siano superiori a 1.000 mg/dL può manifestarsi la sindrome da iperchilomicronemia. Segni e sintomi caratteristici di questa sindrome includono dolore addominale, pancreatite, xantomi eruttivi, flushing secondario all'ingestione di alcol, amnesia e lipemia retinica. La pancreatite acuta è potenzialmente letale e i pazienti più frequentemente colpiti sono generalmente affetti da diabete mellito scarsamente controllato o presentano problemi di alcolismo. Valori sierici di trigliceridi superiori a 1.000 mg/dL rendono il siero opalescente per la prevalenza di lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Aumenti ulteriori conferiscono al siero un caratteristico aspetto lattiginoso, dovuto a iperchilomicronemia.

I trigliceridi nei chilomicroni e nelle VLDL sono idrolizzati dall'enzima lipoproteina lipasi (LPL) e le molecole degli acidi grassi liberi sono utilizzate nei muscoli come fonte energetica per la sintesi dei trigliceridi, per l'immagazzinamento negli adipociti o per la formazione delle VLDL epatiche. La LPL è sintetizzata negli adipociti, nelle cellule muscolari e nei macrofagi e si lega ai proteoglicani eparansolfati posti sulla superficie delle cellule endoteliali capillari, dove interagisce con i chilomicroni e le VLDL in circolo. L'apolipoproteina (apo) C-II è un cofattore per la LPL. Le mutazioni inattivanti la LPL o l'apo C-II determinano ipertrigliceridemia grave (si veda oltre).

La lipasi epatica è sintetizzata dagli epatociti ed è presente nelle cellule endoteliali capillari del fegato, delle ghiandole surrenali e delle gonadi. Attivato dagli androgeni e soppresso dagli estrogeni, questo enzima permette il rilascio di lipidi dalle lipoproteine attraverso l'idrolizzazione dei trigliceridi nel corso della processazione dei residui dei chilomicroni; inoltre, converte il colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) da HDL₂ a HDL₃ rimuovendo i fosfolipidi e i trigliceridi dalle HDL₂. Conseguentemente, un'intensa attività della lipasi epatica determina una riduzione delle concentrazioni sieriche di colesterolo HDL totale. Contrariamente a quanto avviene per la LPL, l'apo C-II non è un cofattore per la lipasi epatica. Anomalie o deficit della lipasi epatica determinano l'accumulo di lipoproteine residue e di HDL₂.

DEFICIT DI LIPOPROTEINA LIPASI

Le mutazioni inattivanti del gene che codifica per la LPL possono determinare un'insufficienza dell'enzima, ossia un raro disturbo a trasmissione autosomica recessiva che si manifesta con ipertrigliceridemia grave da blocco della clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi nel plasma. I soggetti affetti da una mutazione del gene della LPL in eterozigosi (circa uno su 500) possono presentare una riduzione del 50% della normale attività della LPL, associata a ipertrigliceridemia lieve.

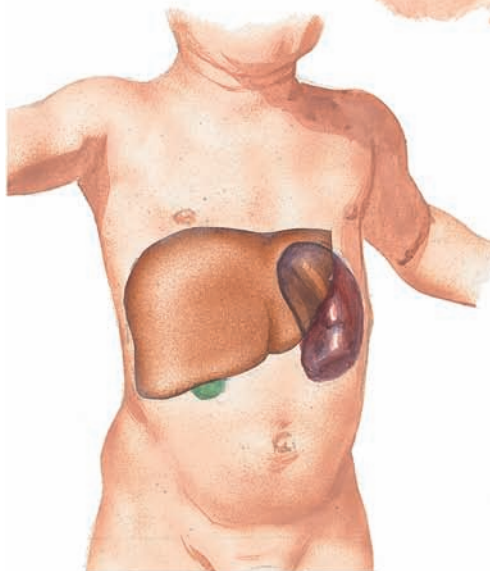
Fisiologicamente, i chilomicroni vengono eliminati dal plasma entro otto ore dal pasto. Nei soggetti affetti da deficit totale della LPL, la clearance dei chilomicroni in seguito all'assunzione di un singolo pasto può durare qualche giorno. La sindrome da iperchilomicronemia insorge concomitantemente a un eccessivo accumulo di queste lipoproteine nel sangue. Il deficit di LPL, in genere, viene diagnosticato durante l'infanzia, al manifestarsi della sindrome da iperchilomicronemia. Sintomi tipici sono dolore addominale ricorrente, pancreatite, epatosplenomegalia secondaria all'accumulo di trigliceridi e cellule reticolo-endoteliali, xantomi eruttivi, lipemia retinica, plasma lipemico, manifestazioni neurologiche, dispnea e ipertrigliceridemia grave (>2.000 mg/dL). La pancreatite dovuta



Deficit di LPL o apo C-II:
xantomi eruttivi della guancia,
del mento, dell'orecchio
e del palato

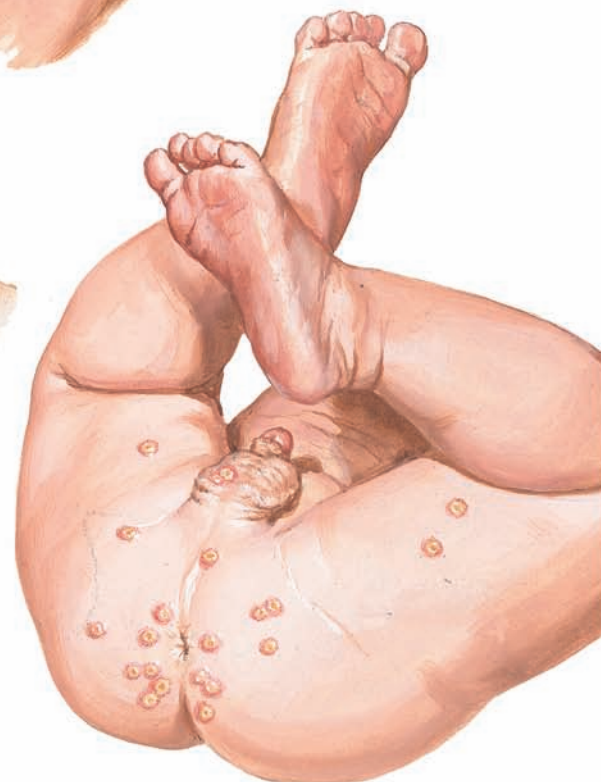


Siero chiloso



Epatosplenomegalia

F. Netter M.D.



Xantomi eruttivi ombelicati delle natiche,
delle cosce e dello scroto

all'irritazione chimica di acidi grassi e lisolecitina in eccesso può essere letale. I chilomicroni sono normalmente presenti in caso di concentrazioni sieriche di trigliceridi superiori a 1.000 mg/dL nei campioni ematici prelevati a digiuno. Il siero ha un aspetto chiloso. In tali condizioni, a causa di un effetto sul volume ematico, l'ipertrigliceridemia grave può condurre a errori di misurazione degli elettroliti sierici. Ad esempio, se il processo di centrifugazione non è sufficiente a rimuovere le lipoproteine ricche in trigliceridi dal siero, la sodiemia risulta falsamente ridotta (pseudoponatriemia).

In caso di frequenti dolori addominali e pancreatite nei bambini si deve sospettare un deficit di LPL. Generalmente gli xantomi eruttivi caratterizzano questo quadro clinico, soprattutto in presenza di concentrazioni sieriche di trigliceridi superiori a 2.000 mg/dL. La diagnosi di deficit di LPL può essere confermata con il test di infusione di eparina. L'eparina rimuove la LPL dai proteoglicani eparansolfati presenti sulla superficie delle cellule endoteliali capillari, in modo che l'attività della LPL nel plasma possa essere sottoposta a valutazione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

(Seguito)

In caso di pancreatite, i pazienti affetti da deficit di LPL devono essere anzitutto sottoposti a terapia con una dieta a ridotto contenuto di grassi. Se è presente solo un deficit di LPL, in assenza di pancreatite, il trattamento, anche a lungo termine, prevede la sola dieta, con un contenuto lipidico pari al 10% delle calorie totali. L'obiettivo terapeutico è il mantenimento delle concentrazioni sieriche dei trigliceridi a livelli inferiori a 1.000 mg/dL. Per questi pazienti, le opzioni farmacologiche sono limitate (si veda oltre).

DEFICIT DI APOLIPOPROTEINA C-II

Il deficit di apo C-II è un altro disturbo del metabolismo a origine genetica, che si trasmette in maniera autosomica recessiva e può causare la sindrome da iperchilomicronemia. La sua presentazione clinica è analoga a quella tipica del deficit di LPL. La mancanza di apo C-II, un cofattore di attivazione della LPL, determina un deficit funzionale di LDL. Il disturbo può essere confermato dall'assenza di apo C-II all'elettroforesi delle apolipoproteine plasmatiche. Il trattamento è analogo a quello adottato nel deficit di LPL.

IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE

I soggetti con ipertrigliceridemia familiare producono una quantità eccessiva di trigliceridi VLDL e, di conseguenza, presentano concentrazioni sieriche dei trigliceridi comprese tra 200 e 500 mg/dL e concentrazioni di colesterolo LDL normali. L'ipertrigliceridemia si accompagna, in genere, a livelli sierici di colesterolo HDL ridotti e a obesità. In ragione di concentrazioni sieriche di trigliceridi elevate, ma inferiori alle sindromi di cui sopra, e dell'assenza di sintomatologia caratteristica associata, nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi non viene effettuata prima dell'età adulta. L'ipertrigliceridemia è, di norma, inferiore a 1.000 mg/dL a meno che non sia aggravata dall'assunzione di alcol, estrogeni orali o dall'ipotiroidismo. Il trattamento dei pazienti affetti da ipertrigliceridemia familiare prevede astensione dall'alcol e da terapie con estrogeni orali, nonché l'attuazione di alcuni interventi di tipo comportamentale e farmacologico.

TRATTAMENTO

Poiché l'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per l'aterosclerosi, in caso di concentrazioni sieriche di trigliceridi superiori a 200 mg/dL è indicato il trattamento. Le terapie comportamentali non farmacologiche sono rappresentate anzitutto dal calo ponderale nei pazienti obesi, da un programma di attività fisica isotonica quotidiana, dal miglioramento del controllo glicemico nei soggetti affetti da diabete mellito, dall'astensione da alcol e dall'eliminazione delle fibre solubili dalla dieta. La terapia farmacologica è indicata quando, nonostante gli interventi appena descritti, l'ipertrigliceridemia persiste.

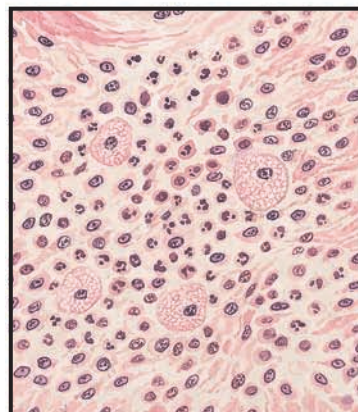
La combinazione di elevate concentrazioni sieriche di colesterolo LDL e di inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi può ridurre i valori ematici di trigliceridi e di colesterolo LDL. Se la principale alterazione dell'assetto lipidico è l'ipertrigliceridemia, questa può essere trattata con derivati degli acidi fibrici (fenofibrato o gemfibrozil), acido nicotinico o acidi grassi



Iperlipemia retinica

Sindrome da iperchilomicronemia:

- ▶ Dolore addominale ricorrente
- ▶ Pancreatite
- ▶ Epatosplenomegalia
- ▶ Xantomi eruttivi
- ▶ Lipemia retinica
- ▶ Plasma lipemico
- ▶ Ipertrigliceridemia grave (ad es. >2.000 mg/dL)



Nodulo xantomatoso iperlipemico (forte ingrandimento): poche cellule schiumose nel mezzo di un essudato infiammatorio

F. Netter M.D.



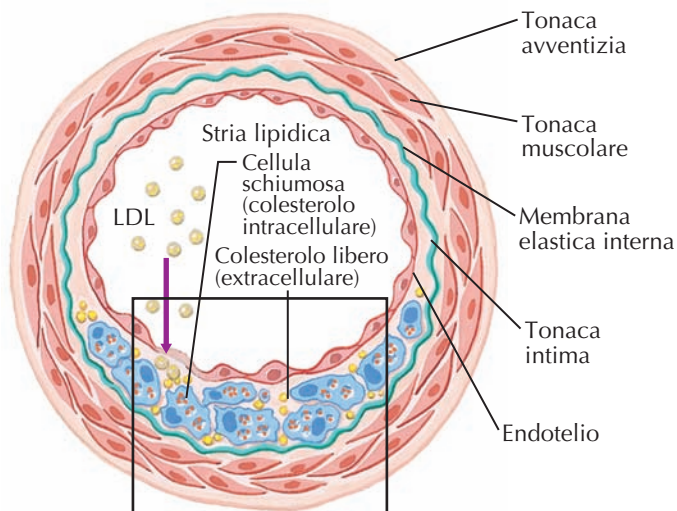
Xantomatosi eruttiva

omega 3 (ad es. olio di pesce a dosi >3 g/die). L'olio di pesce inibisce la produzione di VLDL, con conseguente riduzione delle concentrazioni sieriche dei trigliceridi fino al 50%. L'acido nicotinico può causare iperglicemia, pertanto non è indicato in caso di diabete o alterata tolleranza glucidica. Gemfibrozil può incrementare il rischio di miosite correlata agli inibitori della HMG-CoA riduttasi e non deve essere somministrato ai pazienti affetti da questa patologia. Orlistat può risultare efficace nei pazienti affetti da dislipidemia di tipo V e con livelli sierici di trigliceridi molto elevati e refrattari alle

terapie sopra menzionate, in quanto inibisce l'assorbimento gastro-intestinale dei grassi e riduce la sintesi dei chilomicroni nell'intestino.

In presenza di concentrazioni sieriche elevate di trigliceridi (≥ 500 mg/dL), il rischio di pancreatite deve essere scongiurato mediante l'instaurarsi tempestivo di un trattamento con acido nicotinico o fibrati. Nello specifico, ad esempio, gemfibrozil consente una riduzione delle concentrazioni sieriche dei trigliceridi di circa il 70%.

ATEROGENESI: FORMAZIONE DI STRIE LIPIDICHE

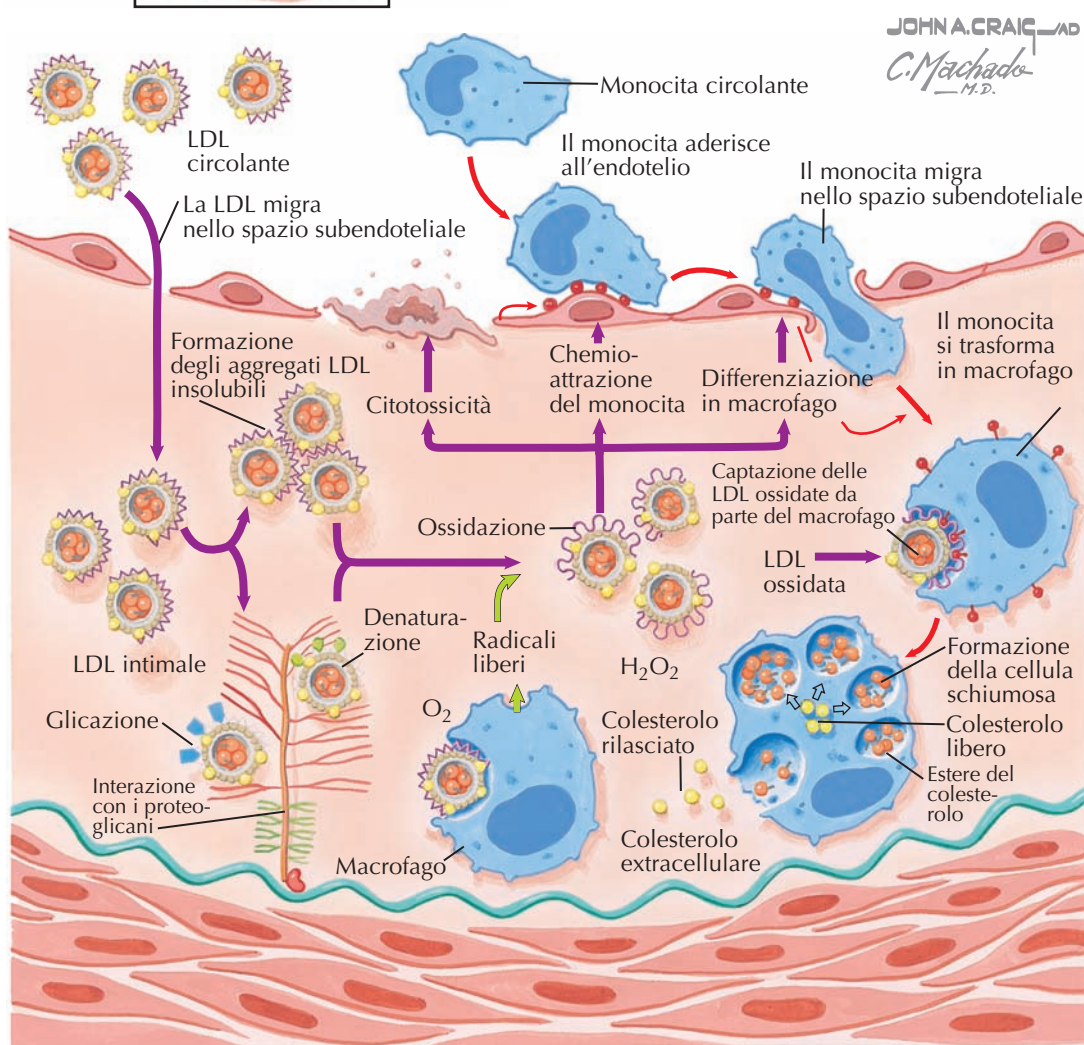


Il colesterolo extracellulare e i macrofagi infarciti di colesterolo (cellule schiumose) si accumulano nello spazio subendoteliale. Le successive modifiche strutturali delle particelle LDL le rendono ancora più aterogene. L'ossidazione delle LDL subendoteliali attrae i monociti, che entrano nello spazio subendoteliale e si trasformano in macrofagi. I macrofagi possono captare le LDL ossidate per formare le cellule schiumose.

ATEROSCLEROSI

L'aterosclerosi è una patologia infiammatoria cronica che colpisce le pareti delle arterie di grande e medio calibro, e può causare cardiopatie (cardiopatia coronarica [CHD], malattia vascolare periferica o malattia cerebro-vascolare). La malattia arteriosa occlusiva secondaria ad aterosclerosi è la principale causa di disabilità e morte. L'aterosclerosi, conseguenza della risposta infiammatoria cronica alle lesioni vascolari, rappresenta il processo di formazione di placche composte da lipoproteine, cellule infiammatorie, matrice extracellulare, cellule della muscolatura liscia vascolare e calcio, a livello delle pareti arteriose. Le sedi di aterosclerosi sono generalmente rappresentate da quelle porzioni dell'albero vascolare arterioso caratterizzate da un flusso sanguigno turbolento (biforcazioni e curvature). Le lesioni aterosclerotiche sintomatiche sono tipicamente localizzate a livello del ramo discendente anteriore dell'arteria coronaria prossimale di sinistra, delle arterie renali prossimali e delle biforcazioni carotidee. In queste sedi si verifica un'iperpressione delle molecole proinfiammatorie di adesione alle cellule infiammatorie (ad es. monociti e cellule T). I fattori di rischio di lesione e di disfunzione endoteliali sono l'incremento delle concentrazioni sieriche di colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL), la riduzione delle concentrazioni sieriche di colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (HDL), l'aumento dello stress ossidativo (ad es. fumo di sigaretta, ipertensione, diabete mellito) e l'invecchiamento. La concentrazione sierica di colesterolo LDL è il fattore predittivo più significativo di CHD e di aterosclerosi; oltre il 70% dei soggetti con CHD prematura presenta iperlipidemia. Concentrazioni sieriche di colesterolo totale inferiori a 160 mg/dL riducono marcatamente il rischio di CHD.

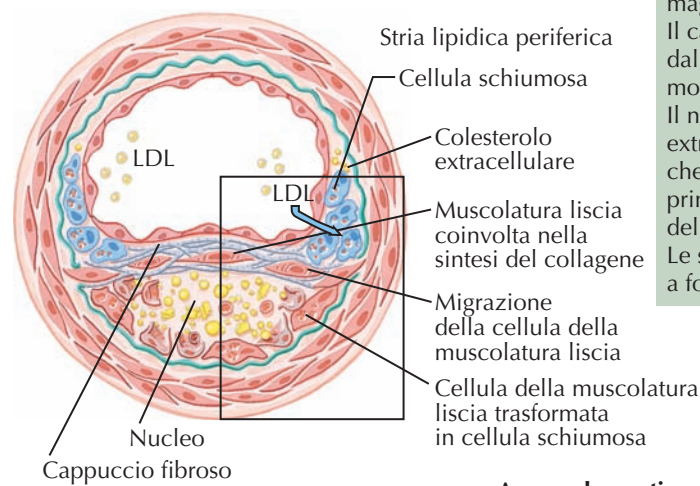
L'aterogenesi è un processo degenerativo che si sviluppa nel corso degli anni. Le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi possono essere croniche (ad es. angina pectoris stabile o claudicatio intermittens) o acute (ad es. infarto miocardico, ictus). Tuttavia, la maggior parte degli ateromi non causa sintomi. In condizioni fisiologiche, le pareti arteriose sono composte da uno strato di cellule endoteliali, dall'intima e dallo spazio subendoteliale, dalla membrana elastica interna, dalla tonaca media (strato muscolare composto da cellule della muscolatura liscia) e dalla tonaca avventizia (tessuto connettivo lasso). Gli eventi iniziali sono rappresentati da un trasferimento del colesterolo LDL elettronegativo e di altre lipoproteine contenenti apolipoproteine (apo)₁₀₀ (ad es. lipoproteine a bassissima densità, lipoproteina[a]) dal sangue allo spazio subendoteliale, dove l'interazione con le cariche positive dei proteoglicani comporta l'inizio della formazione della placca. Le particelle LDL di piccole dimensioni penetrano nella barriera endoteliale in modo più efficace rispetto alle particelle grandi. Nello spazio subendoteliale, il cole-



sterolo LDL si ossida. La presenza di LDL ossidate favorisce la sintesi della proteina 1 chemiotattica per i monociti e altri fattori chemiotattici secreti dalle cellule endoteliali e dalle cellule della muscolatura liscia. Successivamente i monociti in circolo aderiscono alla superficie delle cellule endoteliali e migrano tra queste per entrare nello spazio subendoteliale, dove si differenziano in macrofagi. I macrofagi attivati rilasciano mitogeni e fattori chemiotattici, che reclutano altri macrofagi e cellule della muscolatura liscia. I macrofagi captano il colesterolo LDL ossidato in modo incontrollato

dai recettori spazzino. L'internalizzazione del colesterolo LDL ossidato determina la formazione di perossidi lipidici e favorisce l'accumulo di esteri del colesterolo, con conseguente formazione di cellule schiumose. Le cellule schiumose, accumulandosi, formano una lesione aterosclerotica visibile, detta stria lipidica. Le strie lipidiche, ossia le lesioni iniziali dell'aterosclerosi, possono essere osservate nei neonati e nei bambini, e possono risolversi (in base al trasporto inverso del colesterolo HDL) o evolvere in placche fibrose che si estendono nel lume dei vasi.

ATEROGENESI: FORMAZIONE DELLE PLACCHE FIBROSE

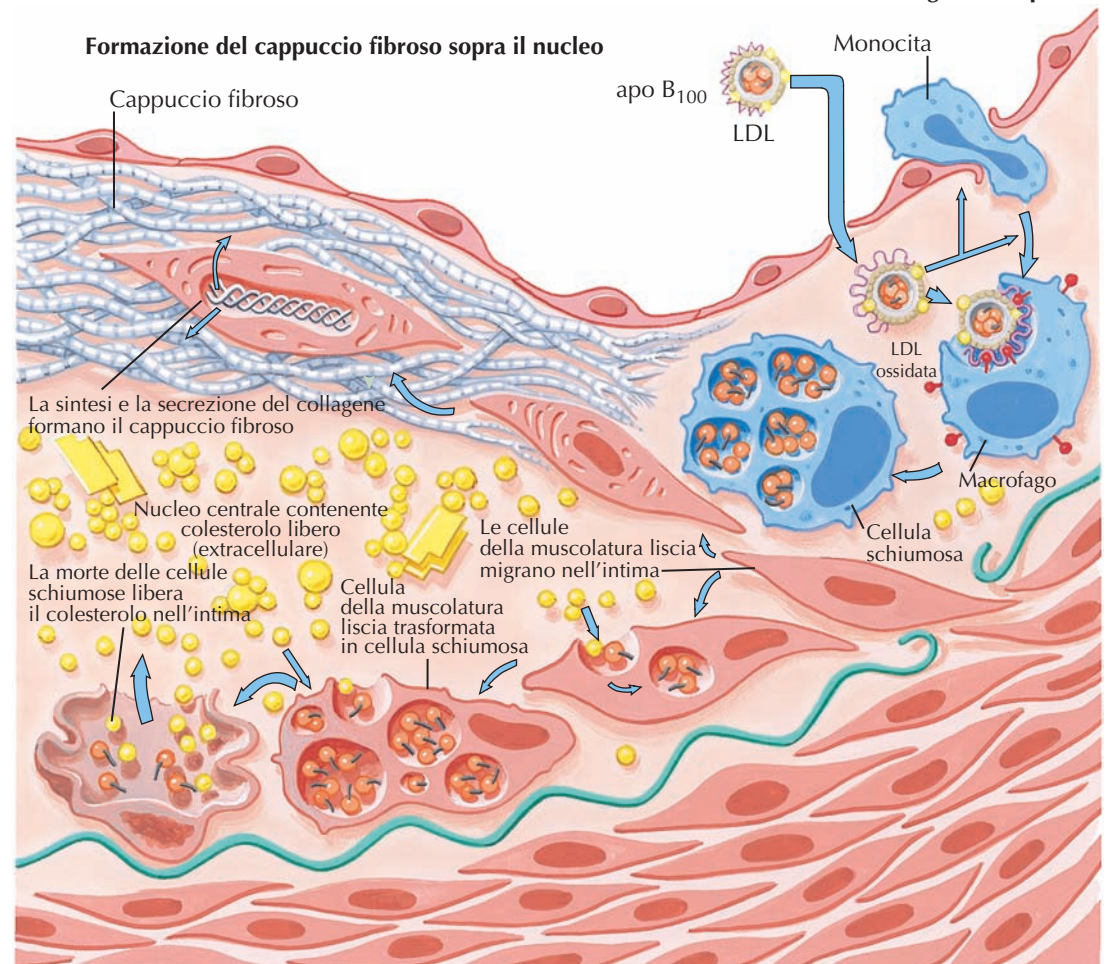


La placca fibrosa ha dimensioni superiori alla stria lipidica e occupa uno spazio maggiore nel lume arterioso. Il cappuccio ispessito è sintetizzato dalle cellule della muscolatura liscia modificate. Il nucleo centrale contiene colesterolo extracellulare. Le cellule schiumose che circondano il nucleo derivano principalmente dalle cellule della muscolatura liscia. Le strie lipidiche possono continuare a formarsi alla periferia della placca

JOHN A. CRAIG, MD
C. Machado, M.D.

Accumulo continuo di colesterolo ai margini della placca

Formazione del cappuccio fibroso sopra il nucleo



ATEROSCLEROSI (Seguito)

Quando le placche fibrose si allargano e maturano, le cellule schiumose vanno incontro a necrosi rilasciando LDL ossidate, enzimi intracellulari e radicali liberi dell'ossigeno che possono danneggiare le pareti dei vasi. Le LDL ossidate inducono l'apoptosi delle cellule endoteliali e delle cellule della muscolatura liscia vascolare. Il deposito extracellulare di colesterolo e la sua costante risposta infiammatoria favoriscono la proliferazione e la migrazione delle cellule della muscolatura liscia e la sintesi del collagene. Le cellule della muscolatura liscia diventano il tipo cellulare principale e si collocano in strati paralleli ai proteoglicani, da cui sono separati mediante la membrana basale. La persistenza del processo di infiammazione determina il reclutamento di un numero maggiore di macrofagi e linfociti che rilasciano enzimi proteolitici, citochine, chemiochine e fattori di crescita. Si sviluppa, quindi, necrosi focale e il colesterolo libero forma il nucleo lipidico centrale della placca fibrosa. Le cellule della muscolatura liscia accumulano lipidi per dare origine alle cellule schiumose. I cicli di accumulo delle cellule mononucleate, la migrazione e la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia e la formazione di tessuto fibroso determinano la ristrutturazione continua della lesione aterosclerotica. Mediante tali meccanismi si forma un cappuccio fibroso che ricopre il nucleo lipidico e il tessuto necrotico.

Con la progressione della lesione aterosclerotica, dai vasa vasorum delle arterie hanno origine dei nuovi microvasi. Questi ultimi forniscono una via di accesso per i monociti e i linfociti alla placca in via di sviluppo. I microvasi sono fragili e soggetti a rottura e possono, quindi, causare piccole emorragie focali all'interno della placca. Infine, all'interno delle placche fibrose, può formarsi una calcificazione che limita l'elasticità delle pareti arteriose, e possono essere riscontrate proteine del tessuto osseo (ad es. osteopontina e osteocalcina). La calcificazione coronarica è un marcatore dell'aterosclerosi e può essere misurata mediante tomografia computerizzata (TC) cardiaca; essa è proporzionale all'estensione e alla gravità della malattia aterosclerotica. La TC cardiaca è uno strumento non invasivo per la valutazione della presenza di coronaropatia: la presenza di numerose calcificazioni coronariche indica un rischio maggiore di CHD sia nei soggetti asintomatici, sia in quelli sintomatici e può essere utilizzato per decidere il trattamento. Nei pazienti asintomatici con numerose calcificazioni coronariche alla TC cardiaca, ad esempio, è necessario instaurare una terapia

medica preventiva aggressiva (Tavola 7.17) e un intervento sui fattori di rischio (Tavola 7.14).

Le placche possono evolvere in lesioni complesse, che vanno incontro a perdita di cellule endoteliali della superficie e alla rottura del cappuccio fibroso con conseguente esposizione dello spazio subendoteliale. Le piastrine aderiscono alla superficie esposta, determinando la formazione di trombi, e rilasciano granuli contenenti citochine, fattori di crescita e trombina, che causano un'ulteriore proliferazione

e migrazione delle cellule della muscolatura liscia e dei monociti. Nelle placche rotte e instabili può formarsi un trombo di grandi dimensioni dove il sangue diseca la parete arteriosa. La rottura delle placche e la trombosi possono provocare sindromi ischemiche acute e morte cardiaca improvvisa. Inoltre, la rottura delle placche è responsabile di circa il 75% dei trombi coronarici fatali; queste placche tendono a presentare cappucci fibrosi sottili, un maggiore contenuto di macrofagi e nuclei lipidici di grandi dimensioni.

FATTORI DI RISCHIO PER L'ATEROSCLEROSI

I principali fattori di rischio sui quali è possibile intervenire, definiti pertanto modificabili, sono l'ipercolesterolemia di tipo LDL, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e il fumo di sigaretta.

IPERLIPIDEMIA

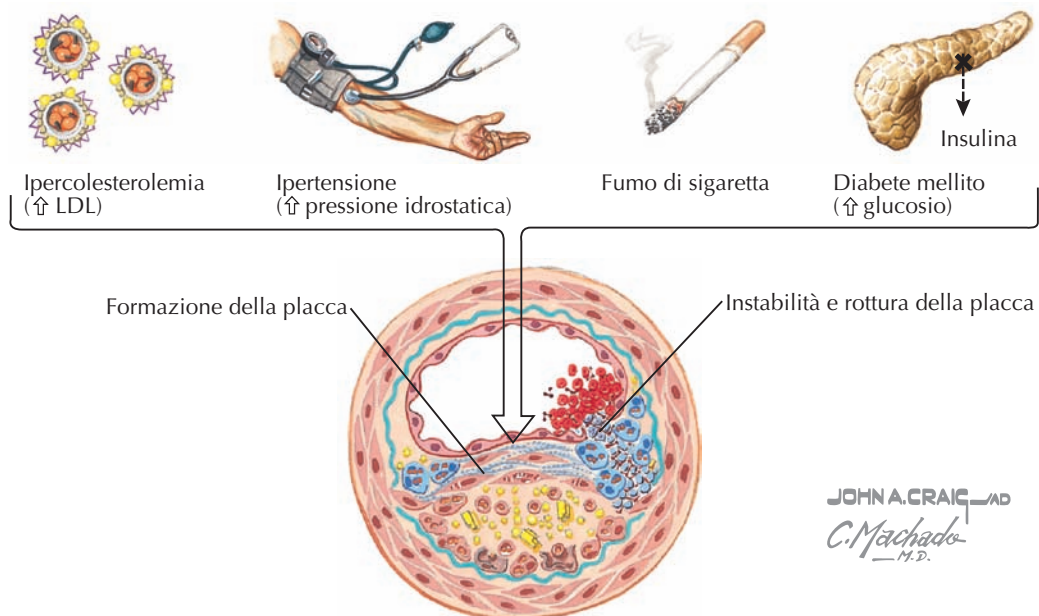
L'Adult Treatment Panel III (ATP III) è la terza e più recente comunicazione del gruppo di esperti del National Cholesterol Education Program (NCEP) per la diagnosi, la valutazione e la terapia dell'ipercolesterolemia negli adulti. Le linee guida dell'ATP III raccomandano lo screening dell'assetto lipidico (colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo HDL) ogni 5 anni in tutti gli adulti di età superiore ai 20 anni. Il rischio di sviluppare una cardiopatia coronarica (CHD) a 10 anni può essere calcolato sulla base dei dati estratti dal database dello studio Framingham Heart Study. I fattori di rischio presi in considerazione sono età, colesterolo totale, colesterolo HDL, pressione sistolica, trattamento dell'ipertensione e fumo di sigaretta. All'indirizzo Web <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiii/calculator.asp> è disponibile uno strumento di calcolo del rischio. L'aggressività della terapia dell'ipercolesterolemia deve essere personalizzata sulla base del rischio di CHD. L'ATP III stabilisce che una concentrazione plasmatica di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dL è da considerarsi il goal terapeutico, a minore rischio cardio-vascolare. La compresenza di fattori di rischio (ad es. fumo, ipertensione, basse concentrazioni plasmatiche di colesterolo HDL, anamnesi familiare positiva per CHD prematura, età [uomini ≥ 45 anni; donne ≥ 55 anni]) riduce ulteriormente i valori di LDL corrispondenti al goal terapeutico. Ad esempio, in presenza di CHD o di fattori equivalenti di rischio di CHD (ad es. diabete mellito), i livelli di LDL devono essere inferiori a 100 mg/dL; se sono presenti due o più fattori di rischio il target è 130 mg/dL, mentre in caso di assenza o di un solo fattore di rischio, è pari a 160 mg/dL.

Sebbene i trattamenti mirati alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL non abbiano effetti diretti sulle lesioni delle arterie coronarie, essi permettono comunque di ridurre in modo significativo il numero di eventi coronarici. Pertanto, il vantaggio del controllo lipidico nei pazienti affetti da CHD conclamata non trova origine nel processo di regressione delle placche, ma nella loro stabilizzazione. Inoltre, i notevoli benefici della riduzione del colesterolo LDL da parte degli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi (statine) non derivano solo dal loro effetto sul colesterolo LDL, ma anche da un'influenza diretta sulla biologia delle placche.

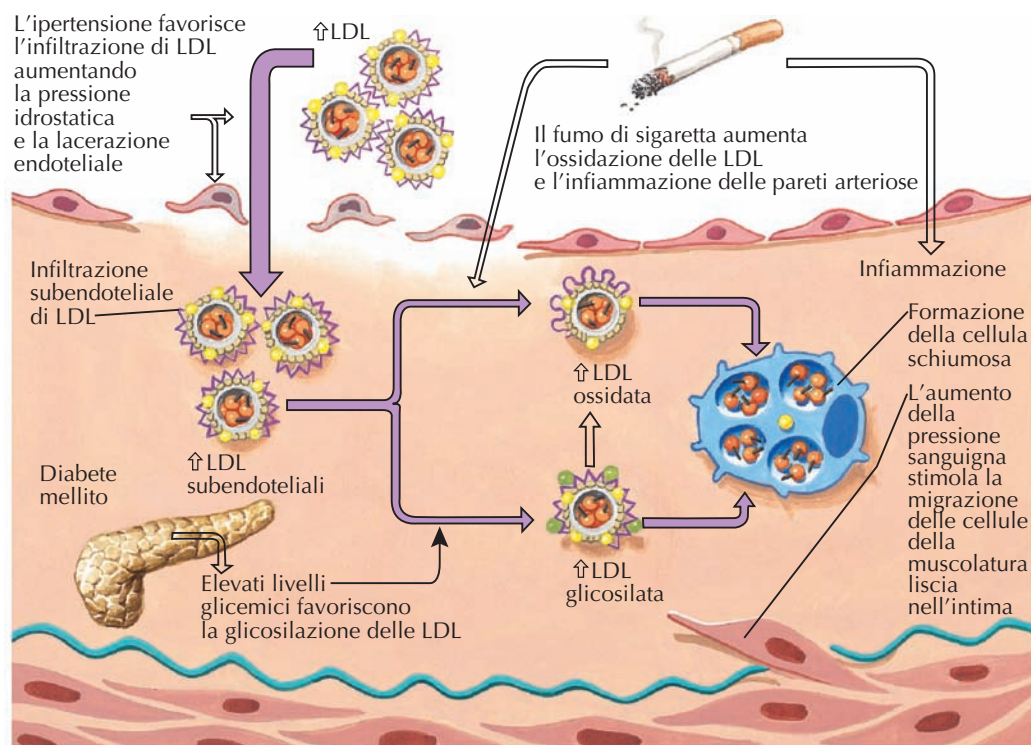
IPERTENSIONE

La relazione causa-effetto tra ipertensione e rischio di CHD è ampiamente nota in letteratura. La stabilizzazione dei valori di pressione arteriosa entro i range di normalità, raggiunta mediante l'attuazione di interventi sullo stile di vita (ad es. calo ponderale, dieta povera di sodio, esercizio fisico isotonic regolare) e misure farmacologiche, riduce il rischio di ictus, insufficienza cardiaca ed eventi associati a CHD. La settima comunicazione della Joint National Committee per la prevenzione, la diagnosi, la valutazione e la terapia dell'ipertensione (JNC7) ha stabilito che con una pressione sanguigna iniziale di

FATTORI DI RISCHIO DI CARDIOPATIA CORONARICA



Interazione dei fattori di rischio nell'aterosclerosi



115/75 mmHg, il rischio cardio-vascolare è raddoppiato per ogni incremento di 20/10 mmHg. La JNC7 raccomanda ai soggetti "preipertesi" (pressione sistolica di 120-139 mmHg o diastolica di 80-89 mmHg) di attuare misure comportamentali per prevenire l'aumento progressivo dei valori pressori e lo sviluppo di patologie cardio-vascolari.

DIABETE MELLITO

Il decesso della maggior parte dei pazienti affetti da diabete mellito è legato alle complicanze dell'aterosclerosi. La maggiore prevalenza dell'aterosclerosi nei soggetti diabetici è dovuta alla presenza di LDL

piccole e dense, a ridotte concentrazioni sieriche di colesterolo HDL e all'aumento delle concentrazioni sieriche dei trigliceridi. Inoltre, l'iperglicemia determina la glicosilazione del colesterolo LDL.

FUMO DI SIGARETTA

I meccanismi legati al fumo di sigaretta coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi non sono ancora del tutto noti. Questo fattore, tuttavia, esercita un effetto peggiorativo sui processi di flogosi, trombotici e sull'ossidazione del colesterolo LDL, causando un aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione delle pareti arteriose.

SINDROME METABOLICA

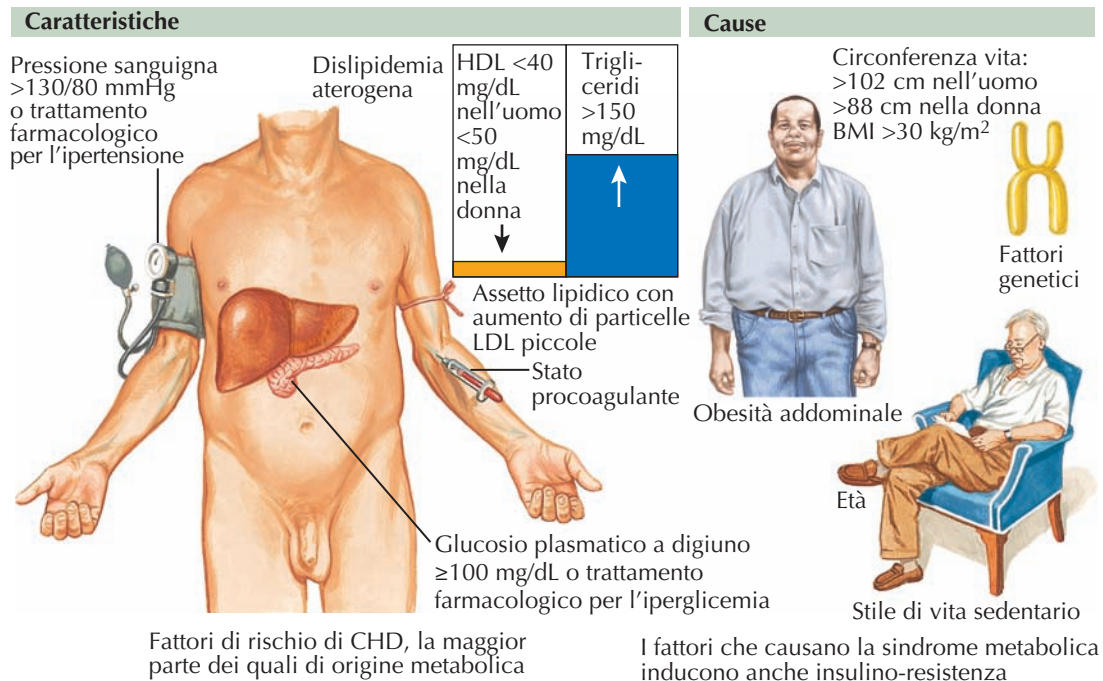
La sindrome metabolica è una condizione clinica caratterizzata dalla compresenza di più fattori di rischio quali insulino-resistenza e predisposizione al diabete mellito, dislipidemia, aterosclerosi e ipertensione. La maggior parte dei soggetti affetti da sindrome metabolica è in sovrappeso (indice di massa corporea [BMI] pari a 25-29 kg/m²) oppure obesa (BMI ≥ 30 kg/m²). Una caratteristica tipica è rappresentata dall'eccessiva presenza di grasso viscerale localizzato a livello della regione addominale. In base alle linee guida della terza comunicazione del gruppo di esperti del National Cholesterol Education Program (NCEP) per la diagnosi, valutazione e terapia dell'ipercolesterolemia negli adulti (Adult Treatment Panel III [ATP III]), negli Stati Uniti, circa 50 milioni di persone sono affetti da sindrome metabolica. Questi soggetti sono esposti a un rischio per eventi cardio-vascolari ben 2-4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Oggetto di dibattito è se la sindrome metabolica possa essere un fattore di rischio indipendente rispetto alle sue singole componenti, in quanto singola entità. In ogni caso, la diagnosi precoce e il trattamento delle singole componenti rappresentano l'obiettivo della terapia, atta a ridurre la morbilità e la mortalità associate alle patologie cardio-vascolari e al diabete.

L'insulino-resistenza è una condizione associata alla presenza in circolo di quantità di ormone superiori alla norma, per potere garantire un normale controllo glicemico. Tale condizione riguarda i muscoli, il fegato e il tessuto adiposo, e determina un minore utilizzo del glucosio periferico e degli acidi grassi. L'aumento dei livelli sierici della proteina C reattiva, dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1, dell'interleuchina 6 e delle citochine adipocitiche (ad es. adiponectina) rappresenta un dato biochimico a sostegno della teoria che considera la sindrome metabolica come uno stato pro-trombotico e proinfiammatorio.

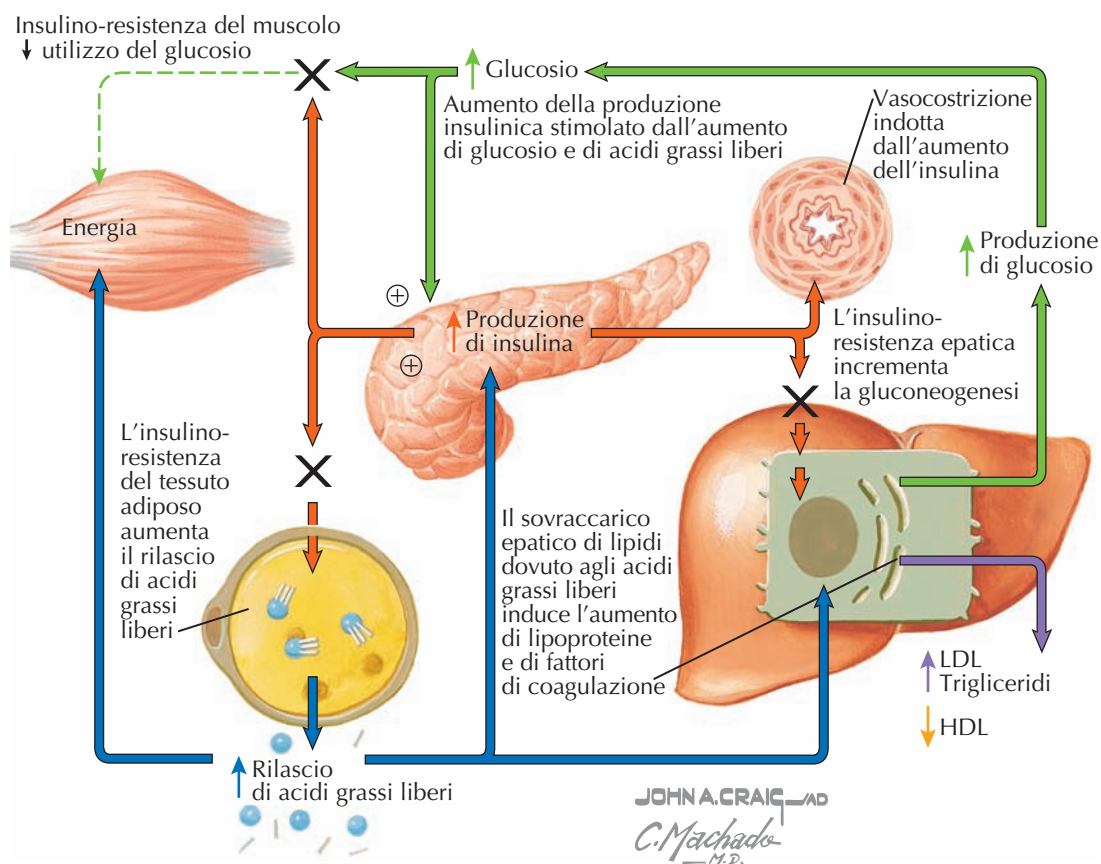
Non esiste un singolo test in grado di porre diagnosi di sindrome metabolica. I criteri diagnostici dell'ATP III comprendono la presenza di tre delle seguenti cinque condizioni: (1) obesità addominale con circonferenza vita superiore a 102 cm nell'uomo e a 88 cm nella donna; (2) concentrazioni sieriche dei trigliceridi superiori a 150 mg/dL o trattamento in corso per l'ipertrigliceridemia; (3) concentrazioni sieriche di colesterolo HDL inferiori a 40 mg/dL nell'uomo o a 50 mg/dL nella donna o trattamento in corso per il colesterolo HDL basso; (4) pressione sanguigna superiore a 130/80 mmHg o trattamento in corso per l'ipertensione; (5) concentrazioni plasmatiche di glucosio a digiuno pari o superiori a 100 mg/dL o trattamento in corso per l'iperglicemia. I criteri diagnostici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità includono l'insulino-resistenza (determinata da diabete mellito di tipo 2, alterazione della glicemia a digiuno o compromissione della tolleranza al glucosio) combinata alla presenza di due delle cinque seguenti caratteristiche: (1) utilizzo di farmaci antipertensivi o pressione sanguigna elevata (≥ 140/90 mmHg); (2) concentrazioni sieriche dei trigliceridi pari o superiori a 150 mg/dL; (3) concentrazioni sieriche di colesterolo HDL inferiori a 35 mg/dL nell'uomo o inferiori a 39 mg/dL nella donna; (4) BMI superiore a 30 kg/m² o rapporto tra circonferenza vita e circonferenza fianchi superiore a 0,9 nell'uomo o a 0,85 nella donna; (5) microalbuminuria pari o superiore a 20 µg/min o rapporto albumina/creatinina pari o superiore a 30 mg/g.

La valutazione clinica dei pazienti che presentano uno o più fattori di rischio per la sindrome metabolica deve tener conto dell'anamnesi pregressa, dell'esame obiettivo (misurazione della pressione sanguigna, determinazione del BMI e della circonferenza vita), dell'assetto lipidico a digiuno e del glucosio plasmatico a digiuno.

Il trattamento per eccellenza della sindrome metabolica è l'intervento sullo stile di vita del paziente, che prevede il calo ponderale e un incremento dell'attività fisica. La dieta e l'esercizio permettono di ritardare l'insorgenza del diabete nei soggetti con alterata tolleranza



Insulino-resistenza (base biochimica della sindrome metabolica)



glicidica. L'attività fisica (ad es. ≥ 30 minuti di esercizio di moderata intensità ogni giorno) può ridurre la presenza di grasso addominale. Inoltre, è necessario raccomandare l'astensione dal fumo di sigaretta. La somministrazione di metformina, per la sua attività insulino-sensibilizzante, è indicata nei pazienti con iperglicemia a digiuno o affetti da diabete di tipo 2, in cui può migliorare notevolmente il controllo glicemico. In presenza di sindrome metabolica, la gestione clinica complessiva del diabete deve rispettare quanto

enunciato dalle linee guida concernenti la patologia (Tavola 5.20). La sindrome metabolica è considerata un fattore di rischio equivalente di cardiopatia coronarica, pertanto le concentrazioni sieriche target di colesterolo devono essere conformi a quelle illustrate nelle linee guida (Tavole 7.5 e 7.17). Se il punteggio di rischio di coronaropatia ricavato dalla funzione dello studio Framingham Heart Study è superiore al 10%, è necessario integrare la terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi (ad es. 81 mg/die).

MECCANISMO DI AZIONE DEI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

I farmaci ipolipemizzanti comprendono gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo, gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (statine), i sequestranti gli acidi biliari, l'acido nicotinic, i derivati dell'acido fibrico e l'olio di pesce. Ogni classe di farmaci differisce dall'altra per il meccanismo di azione, la tipologia e il grado di riduzione dei lipidi. I vantaggi osservati con la riduzione dei lipidi sono molteplici e non si limitano alla regressione del processo di aterosclerosi, ma riguardano anche la riduzione della trombogenesi, il miglioramento della disfunzione endoteliale e la stabilizzazione delle placche aterosclerotiche.

INIBITORI DELL'ASSORBIMENTO DEL COLESTEROLO

Ezetimibe è il primo farmaco ipolipemizzante che inibisce l'assorbimento del colesterolo a livello dell'orletto a spazzola della mucosa intestinale. La sua azione non ha effetti sull'assorbimento dei trigliceridi o delle vitamine liposolubili. Il meccanismo di azione di questo farmaco coinvolge le proteine Niemann-Pick C1-like 1, che svolgono un ruolo importante nel trasporto del colesterolo nell'intestino. Di conseguenza, si verifica una riduzione del trasporto di colesterolo dall'intestino al fegato. A una dose di 10 mg/die, ezetimibe riduce le concentrazioni sieriche di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) in media del 17%. Questo farmaco ha un effetto adiuvante a quello delle statine.

STATINE

Le statine sono inibitori competitivi della HMG-CoA reduttasi, un enzima coinvolto nella biosintesi del colesterolo. La riduzione del contenuto di colesterolo negli epatociti indotta dalle statine determina un aumento del ricambio dei recettori delle LDL e del loro ciclo. Le statine riducono le concentrazioni sieriche del colesterolo LDL del 30-60%, inoltre, modificano il fenotipo delle lipoproteine aterogene riducendo le concentrazioni sieriche delle LDL piccole e dense. La maggior parte delle statine riduce le concentrazioni dei trigliceridi del 20-40% e aumenta quelle del colesterolo legato alle proteine ad alta densità (HDL) del 5-10%. Le statine attualmente disponibili sono lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina e rosuvastatina.

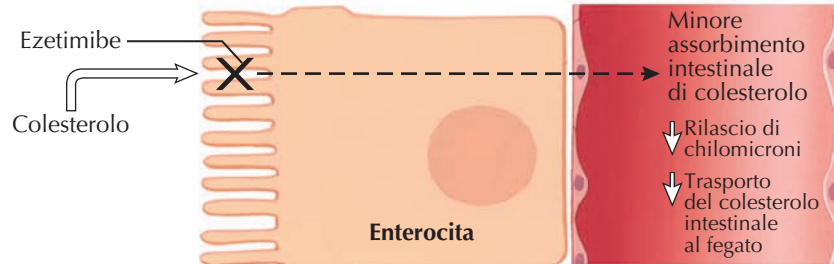
SEQUESTRANTI GLI ACIDI BILIARI

I farmaci sequestranti gli acidi biliari si legano a questi nell'intestino, inibendo così il loro riassorbimento, generalmente efficace (90%). La riduzione del colesterolo intraepatico che ne consegue favorisce la sintesi dei recettori delle LDL. Il numero maggiore di recettori delle LDL presenti negli epatociti si lega al colesterolo LDL proveniente dal plasma, riducendo, così, le concentrazioni di colesterolo LDL del 10-24%. I sequestranti gli acidi biliari hanno un effetto ipocolesterolemizzante adiuvante rispetto a quello delle statine. I sequestranti gli acidi biliari attualmente disponibili sono colestiramina, colestipolo e colesvelam.

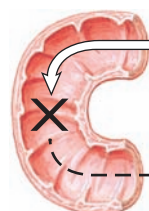
ACIDO NICOTINICO

L'acido nicotinic inibisce la produzione epatica di lipoproteine a bassissima densità (VLDL), determinando una ridotta lipolisi a colesterolo LDL. Inoltre, aumenta le concentrazioni sieriche di colesterolo HDL fino al 35%,

Ezetimibe.
Si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino. Blocca l'assorbimento del colesterolo intestinale

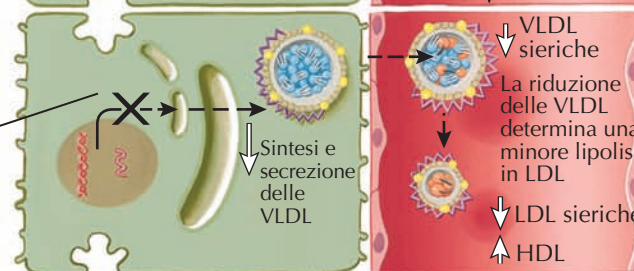
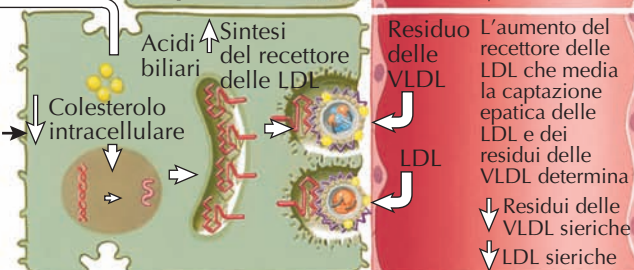
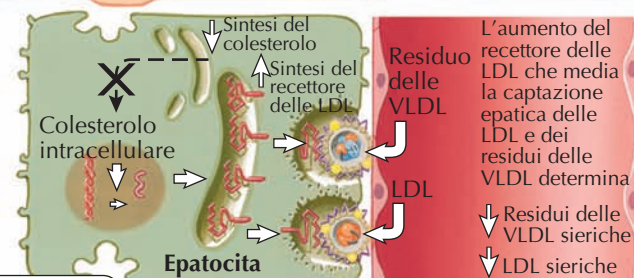


Statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi).
Riducono la sintesi del colesterolo, diminuendo il colesterolo intracellulare, che stimola la sintesi del recettore delle LDL



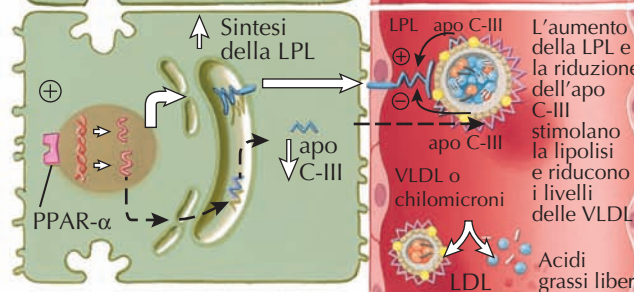
Sequestranti gli acidi biliari.
Legano gli acidi biliari nell'intestino, diminuendo il contenuto di colesterolo intracellulare e stimolando la sintesi del recettore delle LDL

Acido nicotinic.
Riduce la produzione epatica di VLDL



Acidi fibrici. Stimolano il recettore nucleare PPAR- α aumentando la sintesi della LPL e riducendo quella dell'apo C-III

JOHN A. CRAIG M.D.
C. Machado M.D.



riducendo il trasferimento dei lipidi del colesterolo dalle HDL alle VLDL e inibendo la clearance delle HDL. L'acido nicotinic è disponibile nelle formulazioni a rilascio immediato (cristallino) e a rilascio prolungato.

ACIDI FIBRICI

Gli acidi fibrici riducono le concentrazioni sieriche dei trigliceridi e incrementano quelle di colesterolo HDL mediante l'attivazione dei recettori α attivati dai proliferatori perossisomiali (PPAR- α). Gli acidi fibrici riducono le concentrazioni sieriche dei trigliceridi diminuendo la secrezione epatica delle VLDL e stimolando l'attività della lipoproteina lipasi (LPL) che incrementa la clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Questi effetti sono mediati anche dalla sottoregolazione dell'espressione del gene dell'apolipoproteina (apo) C-III. Attraverso la stimolazione della sintesi dell'apo A-I e dell'apo A-II, gli acidi fibrici aumentano le concentrazioni sieriche del colesterolo HDL. La loro somministrazione riduce le concentrazioni sieriche dei trigliceridi del 35-50%, aumenta quelle del colesterolo HDL del

15-25% e diminuisce quelle di lipoproteina(a) in percentuali variabili. Gli acidi fibrici attualmente disponibili sono gemfibrozil e fenofibrato.

OLIO DI PESCE

I componenti attivi dell'olio di pesce sono gli acidi grassi omega 3 a catena lunga, l'acido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6n-3). Gli acidi EPA e DHA assunti con la dieta sono assorbiti nell'intestino tenue e trasportati al fegato sotto forma di trigliceridi nei chilomicroni. Il fegato rilascia EPA e DHA nella circolazione sotto forma di trigliceridi nelle lipoproteine (ad es. colesterolo LDL e HDL). I due acidi EPA e DHA riducono la secrezione epatica delle lipoproteine ricche in trigliceridi; il preciso meccanismo di questo effetto resta ancora da chiarire. L'assunzione quotidiana di 3-4 g di EPA e DHA riduce le concentrazioni sieriche dei trigliceridi del 20-50%. La supplementazione di olio di pesce aumenta, inoltre, le concentrazioni sieriche del colesterolo HDL del 3% e riduce la percentuale di LDL piccole e dense.

Regime alimentare

Controllo del peso



Riduzione del consumo di cibi ricchi di colesterolo, grassi saturi, acidi grassi trans e sale. Riduzione dell'apporto calorico complessivo



Maggiore attività fisica

Aumento del consumo di cibi poveri, di grassi saturi e ricchi di fibre



Dieta ed esercizio fisico sono fondamentali per la gestione dell'ipercolesterolemia.

Si raccomanda di seguire i consigli di un nutrizionista e di stabilire un programma di attività fisica

Integratori di olio di pesce

Azione dei farmaci ipolipemizzanti**Statine.**

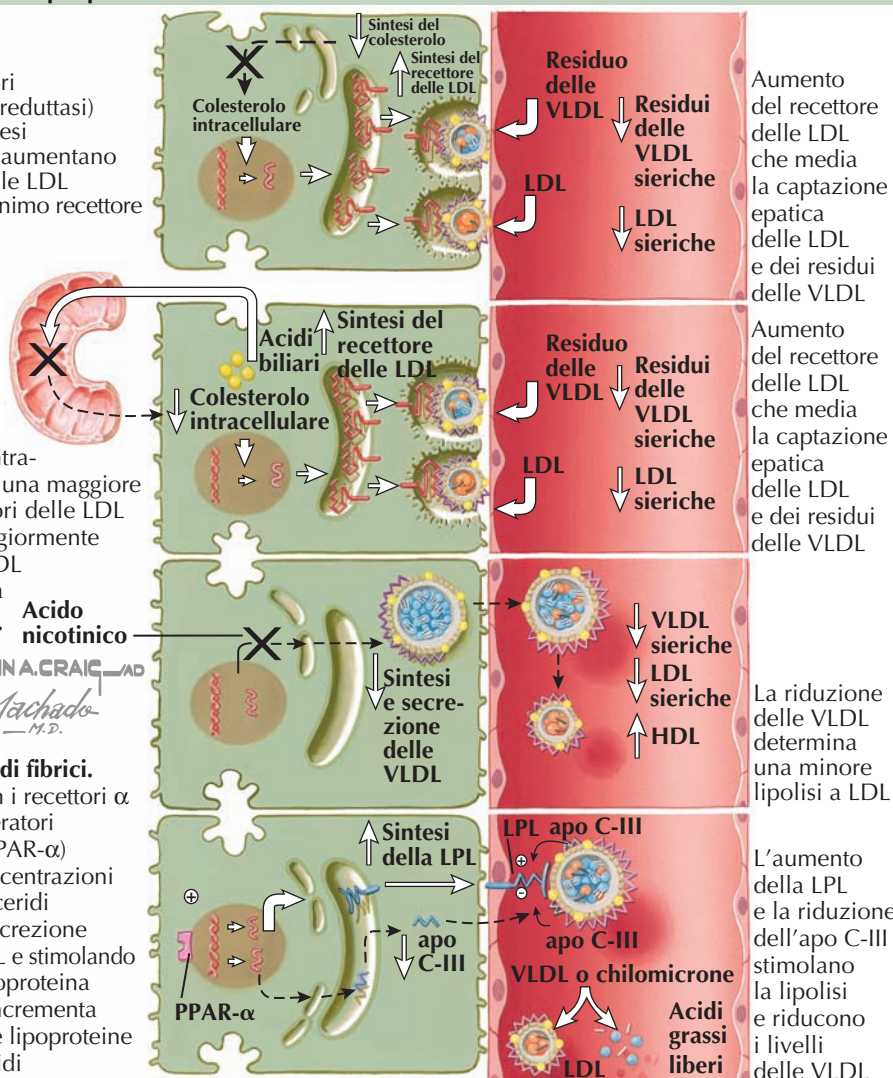
Le statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi) inibiscono la sintesi del colesterolo e aumentano la captazione delle LDL da parte dell'omonimo recettore

Sequestranti gli acidi biliari.

Legano gli acidi biliari nell'intestino e la conseguente riduzione del colesterolo intracellulare favorisce una maggiore sintesi dei recettori delle LDL che elimina maggiormente il colesterolo VLDL e LDL dal plasma

Acido nicotinico. Inibisce la produzione epatica di VLDL

Derivati degli acidi fibrici. Interagiscono con i recettori α attivati dai proliferatori perossisomiali (PPAR- α) per ridurre le concentrazioni sieriche dei trigliceridi diminuendo la secrezione epatica delle VLDL e stimolando l'attività della lipoproteina lipasi (LPL) che incrementa la clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi

**TRATTAMENTO DELL'IPERLIPIDEMIA**

Tutti i pazienti che presentano elevate concentrazioni sieriche di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) devono modificare il proprio stile di vita, ad esempio, praticando regolarmente attività fisica aerobica, seguendo una dieta a ridotto contenuto di grassi saturi e ricca di fibre e perdendo peso, se in sovrappeso. L'impatto di queste misure sulle concentrazioni sieriche del colesterolo LDL è piuttosto variabile e dipende, in parte, dalle abitudini alimentari di partenza. Il trattamento dell'iperlipidemia è influenzato dall'assenza (prevenzione primaria) o dalla presenza (prevenzione secondaria) di una cardiopatia coronarica (CHD).

PREVENZIONE PRIMARIA

Se le concentrazioni sieriche di colesterolo LDL permangono in aumento nonostante le modifiche dello stile di vita e se la valutazione del rischio di CHD (Tavola 7.14) suggerisce la necessità di una terapia farmacologica, la classe di farmaci di elezione è rappresentata dagli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (statine). Il trattamento con statine riduce il rischio di CHD del 20-30%. Le dosi iniziali sono di 10 mg di atorvastatina o di 20 mg di lovastatina, pravastatina o simvastatina. Le statine riducono le concentrazioni sieriche del colesterolo LDL del 30-60%. L'atorvastatina e la rosuvastatina sono le due statine più efficaci e agiscono anche sui livelli di trigliceridi. L'effetto del trattamento con statine è additivo e non sostitutivo a una dieta ipolipidica. L'alterazione degli enzimi epatici e la presenza di mialgie diffuse sono effetti avversi inconsueti ma potenzialmente gravi. Molto raramente (un caso su 15 milioni), le statine causano rabdomiolisi, un grave effetto collaterale che insorge più frequentemente se il farmaco viene somministrato in associazione a un fibrato (il rischio è molto maggiore con gemfibrozil rispetto a fenofibrato) o a ciclosporina.

PREVENZIONE SECONDARIA

Il rischio di infarto miocardico è 20 volte superiore nei soggetti con CHD rispetto a quelli non affetti da questa patologia. Ampi studi hanno dimostrato che la riduzione del colesterolo nei pazienti con CHD si associa a una riduzione del 13-16% del tasso di mortalità. Inoltre, studi angiografici con scansioni seriali hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di colesterolo può rallentare la progressione e indurre la regressione dell'aterosclerosi coronarica, reperto maggiormente evidente se il colesterolo LDL raggiunge valori inferiori a 100 mg/dL. Nei pazienti con CHD stabile o fattori equivalenti di rischio di CHD (ad es. diabete mellito), il dosaggio delle statine può essere titolato al rialzo ogni sei settimane in modo da raggiungere i valori obiettivo di colesterolo LDL (di norma <100 mg/dL). Per conseguire questo obiettivo si deve utilizzare il dosaggio minimo possibile. Nei pazienti con infarto miocardico acuto, è bene iniziare la somministrazione di statine in ambiente ospedaliero con un dosaggio elevato (ad es. 80 mg/die di atorvastatina) e livelli obiettivo di colesterolo LDL inferiori a 70 mg/dL. Se le concentrazioni sieriche obiettivo di colesterolo LDL non possono essere raggiunte solamente con le statine, è necessaria la cosomministrazione di un farmaco ipolipemizzante.

Il farmaco addizionale è, in genere, un inibitore dell'assorbimento del colesterolo (ad es. ezetimibe) o un sequestrante gli acidi biliari. Inoltre, i pazienti con CHD stabile intolleranti alle statine (ad es. a causa di miopatia) devono essere trattati con un farmaco appartenente a un'altra classe di ipolipemizzanti o con pravastatina; quest'ultima è associata a un minore rischio di miopatia.

AUMENTO DEL COLESTEROLO LEGATO ALLE LIPOPROTEINE AD ALTA DENSITÀ

Nei soggetti affetti da CHD prematura i valori sierici di colesterolo HDL sono generalmente ridotti. L'esercizio fisico, il calo ponderale nei soggetti obesi e l'abolizione del fumo possono avere effetti positivi su tali valori. L'assunzione di farmaci (ad es. androgeni, benzodiazepine o antagonisti β -adrenergici) che riducono le concentrazioni sieriche di colesterolo HDL deve essere interrotta. I farmaci in grado di aumentare le concentrazioni del 15-30% sono

l'acido nicotinico, gemfibrozil e, nelle donne in postmenopausa, la terapia sostitutiva a base di estrogeni.

IPERTRIGLICERIDEMIA

Nei pazienti affetti anche da ipercolesterolemia è necessario instaurare una terapia volta a ridurre i livelli di trigliceridi. (Tavole 7.10 e 7.11). Le lipoproteine ricche in trigliceridi (lipoproteine a bassissima densità [VLDL]) trasportano anche colesterolo e, pertanto, l'ipercolesterolemia è in parte causata dall'ipertrigliceridemia.

MONITORAGGIO

È importante effettuare una valutazione ematochimica dell'assetto lipidico a digiuno ogni 6-8 settimane fino al raggiungimento dei valori target di colesterolo LDL. In seguito, si consiglia di ripetere il controllo ogni 6-12 mesi. In occasione di ogni variazione del dosaggio, è necessario monitorare la funzionalità epatica.

ASSORBIMENTO DELLE VITAMINE ESSENZIALI

Le vitamine sono sostanze organiche che non possono essere sintetizzate dall'organismo umano e che devono, pertanto, essere assunte con la dieta. Si dividono in vitamine idrosolubili e liposolubili.

VITAMINE IDROSOLUBILI

Tutte le vitamine idrosolubili (a eccezione della vitamina B₁₂; si veda oltre) sono assorbite nel digiuno e nell'ileo per diffusione passiva e per mezzo di una pompa a trasporto attivo accoppiata al sodio (Na). Le vitamine idrosolubili liberano enterociti nella circolazione portale mediante una pompa Na-adenosina-5'-trifosfato (ATP)-dipendente.

La vitamina B₁ (tiamina) è immagazzinata in quantità limitate nei tessuti e ha un'emivita biologica di 10-20 giorni. Si tratta di un cofattore chiave per l'attività di numerosi enzimi coinvolti nel metabolismo di aminoacidi e carboidrati. Le principali fonti alimentari di tiamina sono i lieviti, il riso e i cereali integrali, i legumi e la carne di maiale.

La vitamina B₂ (riboflavina) è un composto formato da una molecola di flavina ed è un componente del flavina adenina dinucleotide. Le flavoproteine agiscono come catalizzatori in diverse reazioni ossidative e riduttive nei mitocondri e come trasportatori di elettroni. Le fonti alimentari di riboflavina includono carne, pesce, latte, uova, lieviti, verdure verdi e cibi arricchiti.

La vitamina B₃ (niacina) si presenta sotto forma di acido nicotinico e di nicotinamide. Attraverso una serie di reazioni biochimiche nei mitocondri, la niacina, la nicotinamide e il triptofano formano il nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) e il nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP). In qualità di componenti essenziali delle reazioni di ossidoriduzione e del trasporto di idrogeno, il NAD e il NADP sono fondamentali per la sintesi e il metabolismo di carboidrati, acidi grassi e proteine. Le fonti alimentari di niacina comprendono carni (soprattutto fegato), lieviti, cereali, legumi e semi.

La vitamina B₅ (acido pantotemico) è un cofattore essenziale in molte reazioni di acetilazione, compreso il ciclo degli acidi tricarbossilici. In seguito alla fosforilazione dipendente dall'ATP, l'acido pantotemico si trasforma in coenzima A. Le principali fonti alimentari sono tuorlo d'uovo, fegato, broccoli, latte, carne di pollo e di manzo, patate e cereali integrali.

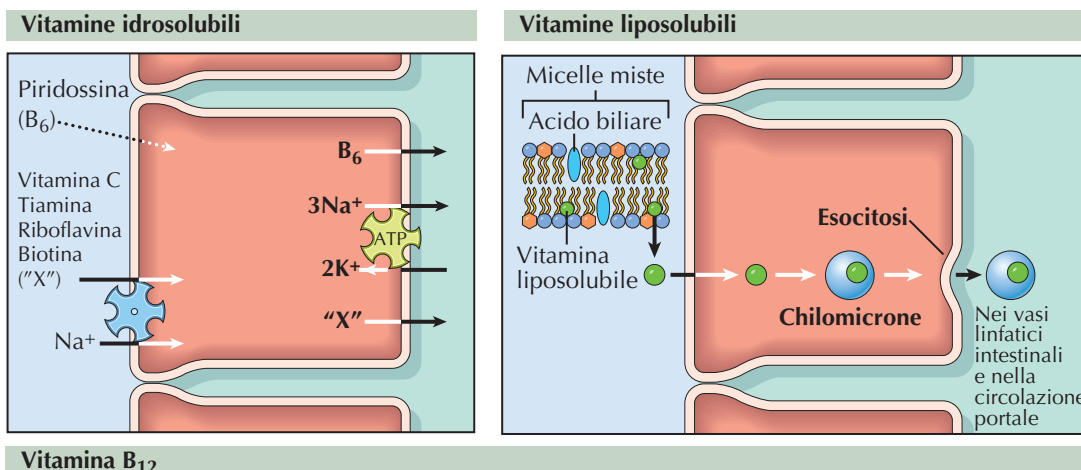
La vitamina B₆ (piridossina) è assorbita per diffusione passiva nel digiuno e nell'ileo. La piridossina è coinvolta in diverse fasi metaboliche, tra cui la decarbossilazione degli aminoacidi e la gluconeogenesi. La piridossina e la piridossamina sono presenti nella carne, nei cereali integrali, nella verdura e nelle noci.

La biotina agisce come cofattore dell'enzima carbossilasi ed è una componente essenziale di diversi complessi enzimatici coinvolti nel metabolismo di carboidrati e lipidi, dove agisce come trasportatore di anidride carbonica sulla superficie di ogni enzima. La biotina è presente nel fegato, nel tuorlo d'uovo, nei germogli di soia e nei lieviti.

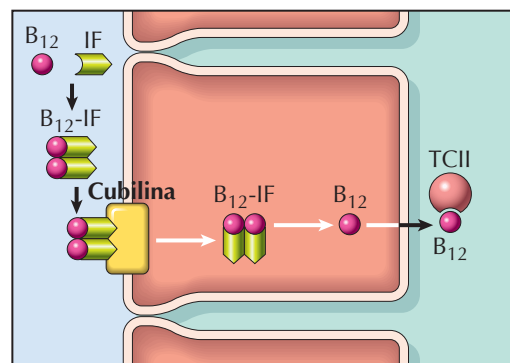
La vitamina C (acido ascorbico) agisce come cofattore e co-substrato per fornire equivalenti riducenti per diverse reazioni biochimiche che coinvolgono ferro e rame. L'acido ascorbico fornisce gli elettroni necessari per la riduzione dell'ossigeno molecolare. Le fonti alimentari di vitamina C sono agrumi, pomodori, cavolini di Bruxelles, patate, cavolfiore, broccoli, fragole, cavoli e spinaci.

La vitamina B₁₂ (cobalamina) si lega al fattore intrinseco (FI) di derivazione gastrica nell'intestino tenue. Il complesso FI-vitamina

Vitamine idrosolubili		
Vitamina C	Ileo	Na ⁺ -accoppiato/2° attivo
Tiamina (B ₁)	Digiuno	Na ⁺ -accoppiato/2° attivo
Riboflavina (B ₂)	Digiuno	Na ⁺ -accoppiato/2° attivo
Biotina	Digiuno	Na ⁺ -accoppiato/2° attivo
Vitamina B ₁₂	Ileo	Diffusione semplice
Piridossina (B ₆)	Digiuno e ileo	Diffusione passiva
Vitamine liposolubili		
Vitamina A	Digiuno e ileo	Diffusione passiva
Vitamina D	Digiuno e ileo	Diffusione passiva
Vitamina E	Digiuno e ileo	Diffusione passiva
Vitamina K	Digiuno e ileo	Diffusione passiva



Vitamina B₁₂



J. Perkins
MS, MFA

B₁₂ si lega a un recettore ileale specifico, la cubilina, dove è assorbito dagli enterociti in un processo che richiede energia. Dopodiché, la vitamina B₁₂ entra nel plasma e si lega alle transcobalamine (TC); il complesso vitamina B₁₂-TCII è il più importante dal punto di vista fisiologico. La vitamina B₁₂ è necessaria per la sintesi del DNA nelle cellule a ricambio rapido. La carne e i prodotti caseari sono l'unica fonte alimentare di vitamina B₁₂.

VITAMINE LIPOSOLUBILI

Le vitamine liposolubili sono rilasciate nello stomaco dalle proteine assunte con la dieta mediante proteolisi e nell'intestino tenue mediante l'azione proteolitica degli enzimi pancreatici. Successivamente i sali biliari solubilizzano le vitamine in micelle affinché vengano assorbite negli enterociti, dove sono incorporate ai chilomicroni, favorendo l'assorbimento nella circolazione linfatica e portale dell'intestino per il loro trasporto verso il fegato.

La vitamina A appartiene alla famiglia dei composti liposolubili (retinolo, β-carotene e carotenoidi) definiti acidi retinoici. Ha un ruolo fondamentale nella fototrasduzione e nella differenziazione delle cellule dell'occhio. Le principali fonti alimentari di retinolo sono

il fegato, il tuorlo d'uovo e il burro. Il β-carotene è contenuto nelle verdure a foglia verde.

La vitamina D (calciferolo) comprende un gruppo di composti liposolubili con una sequenza *backbone* formata da quattro anelli di colesterolo. Questa vitamina è fondamentale per il normale assorbimento del calcio e per il metabolismo osseo. La luce solare e le radiazioni ultraviolette fotoisomerizzano la provitamina D in vitamina D₃ (coleciferolo) nella cute. L'assorbimento intestinale è tra le principali fonti di vitamina D. Le fonti alimentari sono, invece, il latte arricchito, il pesce ricco di acidi grassi, l'olio di fegato di merluzzo e le uova.

La vitamina E agisce come spazzino dei radicali liberi e protegge gli acidi grassi polinsaturi (componenti strutturali delle membrane cellulari) dalla perossidazione. È presente in una grande varietà di alimenti, tra cui olio, carne, uova e verdure in foglia.

La vitamina K è un cofattore necessario per l'attività di diverse proteine fondamentali per la coagulazione. Ad esempio, questa vitamina è importante per l'attivazione dei fattori della coagulazione VII, IX e X e della protrombina. Le fonti alimentari di vitamina K₁ (fillochinone) sono le verdure a foglia verde. Inoltre, la microflora intestinale sintetizza la vitamina K₂ (menachinone), che fornisce una percentuale del fabbisogno alimentare giornaliero di vitamina K.

DEFICIT DI VITAMINA B₁: BERIBERI

La prima descrizione delle manifestazioni del deficit di vitamina B₁ (tiamina), noto come beriberi, è contenuta in antichi testi di medicina cinese risalenti al 2697 a.C. La tiamina è una vitamina idrosolubile formata da un anello tiazolico e da uno pirimidinico. Le principali fonti alimentari di tiamina sono i cereali, il pane e il riso integrali, i legumi, il lievito e la carne fresca. In presenza di temperature elevate o di un pH alcalino, la molecola di tiamina si denatura: la cottura, la pastorizzazione e la conservazione degli alimenti possono pertanto distruggerne la bioattività.

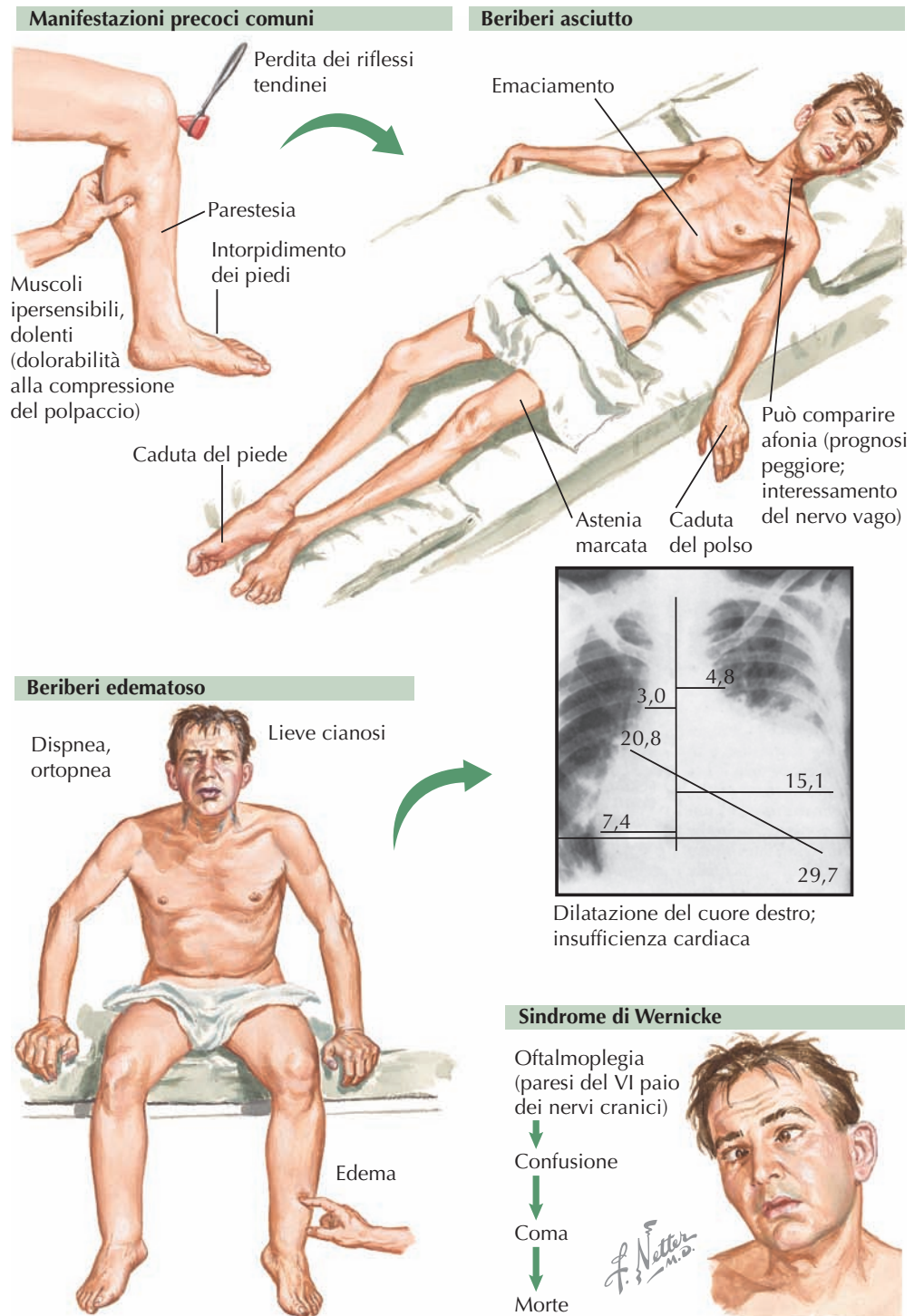
La tiamina è assorbita nel digiuno e nell'ileo (Tavola 7.18). In circolo si lega all'albumina ed entra nelle cellule per diffusione passiva e trasporto attivo. La tiamina si trova principalmente nel cuore, nei muscoli scheletrici, nell'encefalo, nel fegato e nei reni. Non disponendo di grandi depositi a livello tissutale ed essendo l'emivita biologica della tiamina di soli 10-20 giorni, deve essere assunta in modo costante con la dieta.

La tiamina agisce come cofattore per gli enzimi coinvolti nel metabolismo dei carboidrati e degli aminoacidi. Ad esempio, catalizza la conversione del piruvato in acetil-coenzima A (Tavole 5.6 e 5.7). Inoltre, svolge un ruolo chiave nella via dei pentoso-fosfati (Tavola 5.8) e la normale propagazione degli impulsi nervosi dipende da essa. I principali disturbi associati al deficit di questa vitamina sono il beriberi e la sindrome di Wernicke-Korsakoff.

BERIBERI

Il beriberi è causato da un deficit nutrizionale di tiamina e può interessare anche i neonati allattati da donne affette da questa patologia. Si osserva con maggiore frequenza nei bambini e negli adulti che seguono diete le cui principali fonti caloriche sono il riso brillato o l'alcol, carenti in tiamina. Le manifestazioni cliniche del deficit di tiamina sono variabili e dipendono dalla gravità e dalla durata dell'ipovitaminosi. I sintomi principali coinvolgono i muscoli e il tessuto nervoso. Nei neonati, il beriberi inizia a manifestarsi dal 2° mese di vita con disturbi a carico del sistema nervoso centrale (vomito, nistagmo, movimenti afinalistici o crisi epilettiche), del cuore (cardiomegalia, tachicardia o cianosi) e morte improvvisa. Negli adulti, le principali manifestazioni cliniche colpiscono soprattutto il sistema nervoso periferico, i muscoli scheletrici e il cuore alterandone la funzionalità. Con "beriberi asciutto" si intende un disturbo principalmente neurologico caratterizzato da una neuropatia periferica simmetrica a insorgenza graduale (ad es. parestesia distale), mialgia e debolezza muscolare che può evolvere in caduta del piede o del polso, paralisi flaccida, atrofia muscolare, afonia ed emaciamento. Con "beriberi edematoso" si intende, invece, una presentazione cardiaca primaria con segni (ad es. cardiomegalia) e sintomi (ad es. dispnea, ortopnea, edema periferico o tachicardia) di insufficienza cardiaca congestizia.

Oltre alle terapie di supporto, i pazienti affetti da beriberi devono essere trattati con tiamina, somministrata inizialmente per via endovenosa o intramuscolare. Per le prime due settimane, la dose giornaliera deve essere di 50-100 mg. Dopodiché si può somministrare una dose orale di 10 mg/die fino alla completa guarigione.



Tutti i pazienti con un deficit di tiamina devono essere indagati per rilevare eventuali altri deficit vitaminici.

SINDROME DI WERNICKE-KORSAKOFF

La sindrome di Wernicke-Korsakoff è la più grave forma di deficit di tiamina che colpisce gli adulti. L'encefalopatia di Wernicke è caratterizzata da oftalmoplegia (paralisi del VI paio dei nervi cranici), nistagmo, atassia e stato confusionale che può evolvere nel coma. La sopravvivenza dipende dal tempestivo riconoscimento della patologia e dal trattamento con 50 mg/die di tiamina per via endovenosa fino a quando la stessa dose della vitamina può essere assunta oralmente. L'encefalopatia di Wernicke si riscontra principalmente negli alcolisti, in cui il prolungato abuso di alcol causa esaurimento delle riserve vitaminiche. La fase di Korsakoff, fase

terminale dell'encefalopatia di Wernicke, è una condizione neurologica cronica caratterizzata da compromissione della memoria a breve termine e da confabulazione.

DIAGNOSI

Il sospetto deficit di tiamina può essere confermato con la misurazione delle concentrazioni ematiche di questa vitamina (intervallo di riferimento di 80-150 nmol/L).

PREVENZIONE

La quantità raccomandata di tiamina è di 1,2 mg per l'uomo e di 1,0 mg per la donna (1,4 mg durante la gravidanza e l'allattamento). Questi valori sono facilmente ottenibili con una dieta ricca di cereali, pane e riso integrali, legumi, lievito e carne fresca.

DEFICIT DI VITAMINA B₃: PELLAGRA

La pellagra ("pelle ruvida") è un disturbo da deficit nutrizionale per l'insufficiente apporto di vitamina B₃ (niacina). Questa patologia fu descritta per la prima volta nel 1735 da Casal nei contadini spagnoli la cui alimentazione era prevalentemente composta da granturco. In seguito, venne riscontrata in altre parti del mondo dove il granturco e il mais erano le principali fonti alimentari. Nonostante in alcune zone di India, Cina e Africa rappresenti ancora un problema, nei Paesi industrializzati la pellagra si osserva esclusivamente come una complicanza dei disturbi da malassorbimento gastrointestinale, dell'anoressia nervosa e dell'alcolismo. Le fonti alimentari di niacina includono carne (soprattutto fegato), lieviti, cereali integrali, legumi e semi.

L'acido nicotinico e la nicotinamide sono le principali forme di vitamina B₃. I mitocondri trasformano la niacina, la nicotinamide e il triptofano generando nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) e nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP). Molte reazioni enzimatiche dipendono dal NAD e dal NADP. In qualità di componenti essenziali delle reazioni di ossidoriduzione e del trasporto di idrogeno, il NAD e il NADP sono fondamentali per la sintesi e il metabolismo di carboidrati, acidi grassi e proteine (Tavole 5.6 e 5.7). La niacina è assorbita nel digiuno e nell'ileo (Tavola 7.18) e, una volta in circolo, è captata rapidamente dal fegato, dai reni e dagli eritrociti. La nicotinamide e l'acido nicotinico intracellulari sono convertiti nelle forme coenzimatiche NAD e NADP, utilizzate e immagazzinate nei tessuti ad alta attività metabolica (ad es. fegato e muscoli).

La pellagra è caratterizzata da dermatite, stomatite, gastrite, diarrea, encefalopatia, anemia e neuropatia periferica. La maggior parte dei casi può essere descritta dalle cosiddette "3 D" (dermatite, diarrea e demenza). La dermatite è caratterizzata da fotosensibilità e lesioni simmetriche che presentano una netta linea di demarcazione tra la cute interessata e quella sana. Queste lesioni sono, di norma, localizzate sulla superficie estensoria di mani, braccia e piedi e possono avere una distribuzione "a guanto e a calza". Un'altra zona interessata è l'area esposta del collo, dove la lesione circolare assume il nome di *collare di Casal*. Le lesioni faciali tendono a distribuirsi sulle ali del naso e sulla fronte. Le pliche intertriginose e le aree della cute come il perineo e le zone sottostanti le mammelle sono altre sedi tipicamente coinvolte. La dermatite insorge con un eritema che assomiglia a una scottatura solare che diventa poi di colore rosso-bruno, ruvida e squamosa. In genere, la desquamazione inizia al centro della lesione ed espone la cute sottostante, che appare rossa e ispessita; essa diventa ruvida e pigmentata in modo permanente. I pazienti riferiscono infiammazione della bocca (stomatite), cheilite angolare e maldigestione. La lingua assume un colore rosso vivo, con papille appiattite. La diarrea è acquosa, con possibile presenza di sangue e pus. L'encefalopatia nella pellagra può essere simile a una malattia mentale, con predominanza di depressione e comportamenti tendenti al suicidio; altri segni dell'encefalopatia sono ansia, disorientamento, allucinazioni, confusione, delirio, demenza e coma.

DIAGNOSI

Le caratteristiche cliniche sono ben riconoscibili. Tuttavia, poiché nei Paesi industrializzati si tratta di una patologia rara, i medici possono non avere molta dimestichezza con i suoi segni e sintomi. Qualora si sospetti un deficit di niacina, la diagnosi può essere



Lesioni faciali, collare di Casal, demenza

Lingua da pellagra
Cheilite angolare

Lesioni a guanto e a calza

confermata misurando le concentrazioni ematiche di questa vitamina (intervallo di riferimento, 0,50-8,45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ per i pazienti di età superiore a 10 anni; 0,50-8,91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ per i pazienti di 10 anni o di età inferiore).

PREVENZIONE

La quantità giornaliera raccomandata di niacina è di 16 equivalenti per gli uomini e di 14 per le donne (18 durante la gravidanza e

17 durante l'allattamento). Un equivalente di niacina corrisponde a 1 mg di niacina o a 6 mg di triptofano. Una maggiore supplementazione può rivelarsi necessaria per i soggetti che si sono sottoposti a un intervento malassorbitivo per il trattamento dell'obesità (Tavola 7.27) o per i pazienti in trattamento con emodialisi. Elevate dosi di niacina consentono di ridurre i livelli sierici di colesterolo LDL e di trigliceridi e di aumentare il colesterolo HDL. Per assumere una quantità adeguata di niacina è necessario seguire una dieta bilanciata a base di carne, lieviti, cereali integrali, legumi e semi.

DEFICIT DI VITAMINA C: SCORBUTO

Lo scorbuto è causato da una carenza nutrizionale di vitamina C (acido ascorbico). Noto sin dall'antichità, nel corso del XV e del XVI secolo venne identificato come un'importante malattia dei marinai associata alla mancanza di cibi freschi nel corso di lunghi viaggi. Nel 1754, James Lind, chirurgo scozzese della Marina Reale britannica, scoprì che il consumo di arance o di limoni poteva prevenire questa patologia. L'acido ascorbico è una vitamina essenziale per l'uomo, che non è in grado di sintetizzarla. Le fonti alimentari principali di acido ascorbico sono gli agrumi, i pomodori, i cavoli, gli spinaci, i cavolini di Bruxelles, il cavolfiore, i broccoli e le fragole. Lo scorbuto si manifesta dopo una carenza nutrizionale di acido ascorbico di circa 3 mesi.

L'acido ascorbico è la forma enolica dell' α -chetolattone e agisce come cofattore e cosubstrato per fornire equivalenti riducenti per diverse reazioni biochimiche che coinvolgono ferro e rame. L'acido ascorbico fornisce gli elettroni necessari per la riduzione dell'ossigeno molecolare, ad esempio agisce come cofattore enzimatico per la sintesi della carnitina. È necessario per la normale sintesi del collagene, in cui agisce come cofattore per l'idrossilazione enzimatica della prolina e della lisina. Un suo deficit nel corso della fase di idrossilazione determina un rallentamento della cicatrizzazione, la formazione difettosa dei denti e una compromissione della funzionalità degli osteoblasti. L'acido ascorbico è, inoltre, un cofattore per la dopamina β -idrossilasi, che converte la dopamina in noradrenalina (Tavola 3.26). Viene assorbito nel digiuno e nell'ileo (Tavola 7.18) e le sue concentrazioni ematiche sono regolate dall'escrezione renale.

Lo scorbuto ha, in genere, un esordio insidioso, caratterizzato da debolezza, malessere, dispnea, dolori alle ossa, mialgia, artralgia, edema, neuropatia e instabilità vasomotoria. A causa della compromissione della funzionalità del collagene e, quindi, del tessuto connettivo, la cute diventa secca, ruvida, con rallentamento nella cicatrizzazione e la comparsa di papule ipercheratosiche, di emorragie perifollicolari e di ipercheratosi follicolare (i follicoli piliferi possono essere spiralizzati e frammentati). Le emorragie petecchiali interessano inizialmente le estremità inferiori e possono poi estendersi alla cute intorno alle articolazioni o lungo altre aree irritate. I pazienti affetti sono positivi al test di Rumpel-Leede per la fragilità capillare; dopo avere dilatato il cuscinetto di sangue a una pressione compresa tra quella sistolica e quella diastolica per un minuto, nel soggetto malato compaiono diverse emorragie petecchiali. Possono verificarsi emorragie gravi con ecchimosi e proptosi causate da un'emorragia retrobulbare. Le emorragie articolari determinano forte dolore, rigonfiamenti e immobilità. Si possono, inoltre, osservare emorragie sottoungueali. Le gengive diventano tumefatte, di color rosso-bluastro, molli e fragili e i denti diventano mobili per poi cadere.

I bambini affetti da scorbuto, a causa delle emorragie sottoperiosee, assumono una posizione per loro meno dolorosa, detta a "zampe di rana", e possono incorrere in una "pseudoparalisi" dovuta al dolore. Alla radiografia si osservano abbondanti depositi periostali di calcio e radiotrasparenza dell'epifisi. Anche nei bambini, le giunzioni costo-condrali possono tumefarsi e risultare prominenti, sviluppando il cosiddetto *rosario scorbutico*. La crescita di questi bambini è compromessa dalla disfunzione degli osteoblasti.

Lo scorbuto può essere mortale in quanto determina emorragie petecchiali cerebrali diffuse associate a ipertensione, tachicardia, cianosi, ipotensione e respiro di Cheyne-Stokes.

DIAGNOSI

Lo scorbuto, in Italia, si osserva nei soggetti gravemente malnutriti. Qualora si sospetti un deficit di vitamina C, è ne-



Test di Rumpel-Leede positivo

Emorragie perifollicolari multiple



Gengive gonfie, congestionate, sanguinanti



Tipica posizione a "zampe di rana", rosario scorbutico, ecchimosi multiple

cessario praticare un esame del sangue per la misurazione delle concentrazioni di acido ascorbico (intervallo di riferimento, 0,6-2,0 mg/dL; valori <0,3 mg/dL sono indicativi di un grave deficit).

TRATTAMENTO

Il trattamento dello scorbuto prevede la somministrazione di 500 mg/die di acido ascorbico fino alla completa risoluzione dei segni e dei

sintomi. Inoltre, la terapia deve essere mirata anche ai fattori predisponenti per la patologia.

PREVENZIONE

La quantità giornaliera raccomandata di acido ascorbico è di 90 mg per l'uomo e di 75 mg per la donna (120 mg/die in caso di gravidanza e allattamento). Questi livelli di acido ascorbico possono essere raggiunti facilmente seguendo una dieta bilanciata che comprenda agrumi e verdure.

CELIACHIA E MALASSORBIMENTO

I segni e i sintomi della celiachia, nota anche come enteropatia da glutine o sprue non tropicale, sono stati descritti per la prima volta da Areteo di Cappadocia nel II secolo d.C.

Negli anni Quaranta, si notò che l'assunzione di cibi contenenti frumento, orzo e segale poteva causare malassorbimento e che tale condizione scompariva eliminando questi alimenti dalla dieta. Successivamente, si determinò che la proteina responsabile di questa sensibilità è la gliadina del glutine. La celiachia è un disturbo dell'intestino tenue associato a infiammazione della mucosa intestinale, atrofia villosa e iperplasia delle cripte. Le presentazioni cliniche di questa patologia sono le stesse del malassorbimento (ad es. steatorrea, calo ponderale) e delle carenze vitaminiche e nutrizionali.

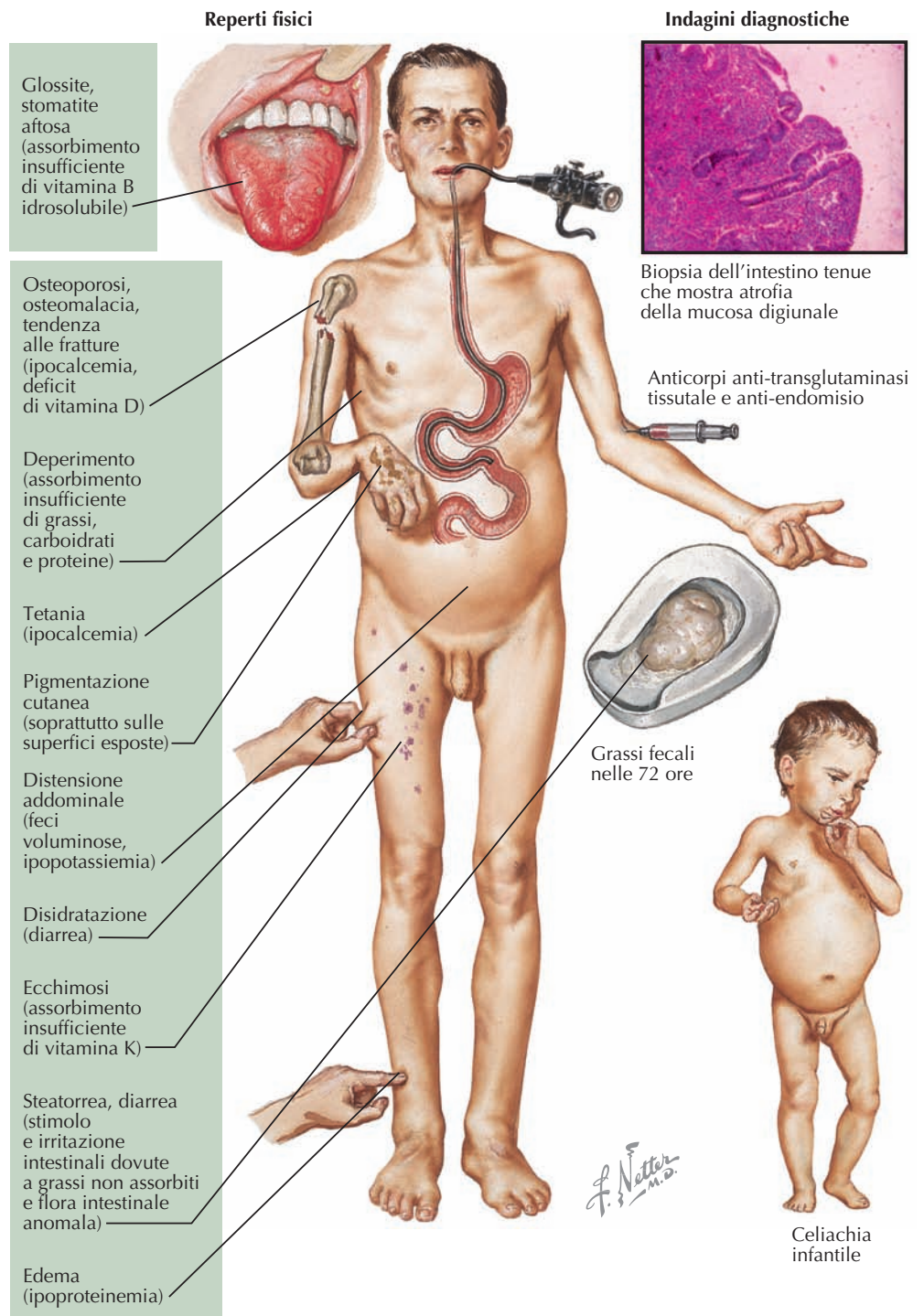
La celiachia è relativamente comune e ha una prevalenza di circa un individuo su 300. Tuttavia, è meno diffusa nei soggetti di origine cinese, giapponese e africana. Si tratta di un disturbo del sistema immunitario causato da un difetto genetico che si manifesta con l'esposizione ambientale al glutine. Gli anticorpi (immunoglobuline A, IgA) anti-endomisio (localizzati nel tessuto connettivo che circonda le cellule della muscolatura liscia) e anti-transglutaminasi tissutale sono marcatori sensibili e specifici della celiachia. La transglutaminasi tissutale è un enzima intracellulare rilasciato dalle cellule endoteliali infiammate e dai fibroblasti. Quando viene rilasciata dagli enterociti dell'intestino tenue si occupa della deamidazione dei residui glutaminilici in gliadina e acido glutammico, formando, così, un peptide più immunogenico.

La classica presentazione clinica della celiachia include diarrea con steatorrea (emissioni maleodoranti, feci "galleggianti"); dolore addominale; calo ponderale; deficit di crescita nei bambini; anemia microcitica (deficit di ferro) o macrocitica (deficit di vitamina B₁₂); segni e sintomi della carenza di vitamina B (ad es. glossite, neuropatia periferica, mialgie, debolezza); ecchimosi (malassorbimento di vitamina K); alterazioni dello smalto dei denti; edema; osteopenia, osteoporosi o osteomalacia associate a deficit di vitamina D e calcio. Poiché i segni e i sintomi sono molteplici, le forme lievi (subcliniche) della celiachia potrebbero non essere identificate.

I disturbi associati alla celiachia sono la sindrome di Down, la dermatite erpetiforme, il diabete mellito di tipo 1, le patologie autoimmuni della tiroide, i deficit di IgA e le epatopatie. La dermatite erpetiforme è causata dagli autoanticorpi contro la transglutaminasi epidermica; i pazienti presentano papule e vescicole pruriginose sul tronco e sugli arti. Circa il 5% dei soggetti con diabete di tipo 1 e il 16% con sindrome di Down presenta la celiachia.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

La celiachia deve essere sospettata quando ai sintomi gastrointestinali (ad es. diarrea, malassorbimento, distensione addominale, calo ponderale) si associano anomalie dei test della funzione epatica, anemia sideropenica, deficit vitaminici, osteoporosi, osteomalacia, infertilità, bassa statura o pubertà ritardata. Gli esami di laboratorio e strumentali devono essere effettuati mentre i pazienti seguono una dieta libera a base di glutine. La valutazione della presenza e del grado di steatorrea è possibile con il dosaggio dei grassi fecali nelle 72 ore. L'escrezione di più di 7 g di grassi nelle 24 ore, con un regime alimentare che prevede l'assunzione di 100-150 g di grassi, è indicativa di malassorbimento. Per documentare la diagnosi



di celiachia si eseguono test sierologici volti a determinare la presenza di anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale e anti-endomisio. Se i risultati sono negativi, la diagnosi di celiachia è estremamente improbabile. Se il sospetto clinico di celiachia è alto ma non vi sono anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale e anti-endomisio, è bene sospettare un deficit di IgA. In questo caso, è necessario effettuare dei test per gli anticorpi IgG anti-transglutaminasi tissutale.

Se i risultati del test per gli anticorpi IgA o IgG anti-transglutaminasi tissutale e gli anticorpi IgA anti-endomisio sono positivi, bisogna avere la conferma istopatologica con la biopsia dell'intestino tenue mediante esofagogastroduodenoscopia (EGDS). I reperti della biopsia dell'intestino tenue che confermano la celiachia sono l'aumento dei linfociti intraepiteliali, mucosa piatta con atrofia, scomparsa dei villi intestinali e iperplasia delle cripte.

TRATTAMENTO

La morfologia della mucosa dell'intestino tenue migliora quando i pazienti celiaci seguono una dieta priva di glutine. Pertanto, il trattamento di elezione è un'alimentazione priva di glutine per tutta la vita. Le principali fonti di glutine sono frumento, orzo e segale. I pazienti devono seguire i consigli di un nutrizionista e devono leggere con attenzione l'etichetta dei cibi pronti per verificare la presenza di glutine. Inoltre, è necessario trattare qualsiasi altro deficit nutrizionale (ad es. di vitamina D o altre vitamine liposolubili e idrosolubili, calcio e ferro) identificato. La maggior parte dei pazienti mostra un miglioramento sintomatico del malassorbimento entro due settimane dall'inizio della dieta priva di glutine. Se non vi è una risposta alla dieta priva di glutine, la causa più comune è la mancata compliance del paziente alla dieta.

DISTURBI DA ACCUMULO LISOSOMIALE: SFINGOLIPIDOSI

I lisosomi sono organuli citoplasmatici limitati da una membrana che contengono gli enzimi responsabili della degradazione di sfingolipidi, mucopolisaccaridi e glicoproteine. Il deficit degli enzimi lisosomiali determina l'accumulo del substrato parzialmente degradato, la distensione cellulare e l'interruzione delle funzioni cellulari. La presentazione clinica dei disturbi da accumulo lisosomiale dipende dalla sede e dall'entità dell'accumulo anomalo nel substrato. Le categorie generiche di questi disturbi sono:

sfingolipidosi;

mucopolisaccaridosi (ad es. sindrome di Hurler);

glicoproteinosi (ad es. sialidosi, mannosidosi);

mucopolisaccaridosi (difetti nel trasporto degli enzimi lisosomiali);

difetti nel trasporto attraverso la membrana lisosomiale (ad es. malattia da accumulo di acido sialico, cistinosis).

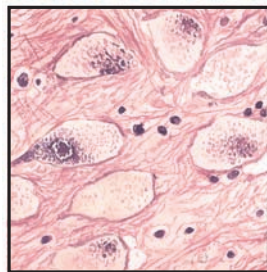
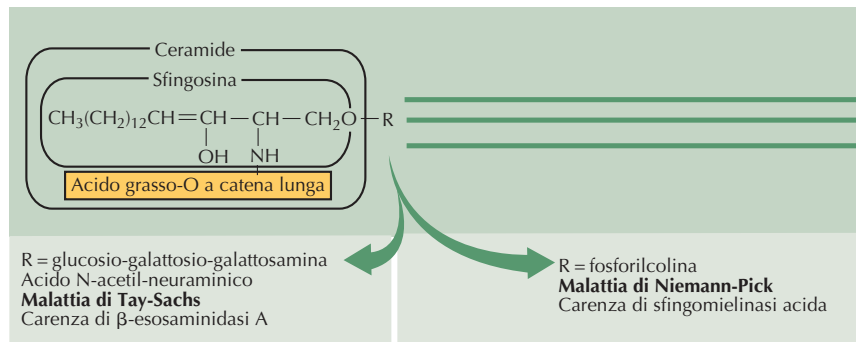
I disturbi ereditari caratterizzati dall'accumulo di sfingolipidi sono la malattia di Tay-Sachs, la malattia di Niemann-Pick, la malattia di Gaucher, la leucodistrofia metacromatica, la malattia di Fabry, la gangliosidosi GM1, la malattia di Krabbe e il deficit multiplo di solfatasi. Gli sfingolipidi contengono sfingosina, un amminoalcol a 18 atomi di carbonio sintetizzato nell'organismo dall'acido palmitico e dalla serina. Un acido grasso a catena lunga si lega con un legame peptidico al gruppo amidico della sfingosina per formare la ceramide. Gli sfingolipidi sono distinguibili in base al gruppo polare legato all'idrossile C-1 del loro gruppo ceramidico (R). Alcuni sono concentrati nel tessuto nervoso, nelle cellule gangliari (gangliosidi) o nella mielina (cerebrosidi, cerebrosidi solfati); altri sono distribuiti maggiormente nelle membrane cellulari (globosidi, vari glicolipidi). La sfingomielina fosforilcolina, l'estere fosforilcolina della ceramide, è presente in quasi tutti i tipi di cellule.

MALATTIA DI TAY-SACHS

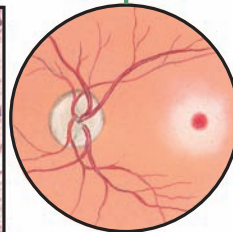
La malattia di Tay-Sachs (gangliosidosi), caratterizzata dall'eccessivo accumulo di gangliosidi, è dovuta a un deficit dell'enzima β -esaminidasi A (Hex A). Si tratta di una malattia ereditaria a carattere autosomico recessivo con una frequenza di un portatore su 25 nella popolazione degli ebrei ashkenaziti e un'incidenza complessiva in questo gruppo etnico di un soggetto ogni 3.600 (mentre nella popolazione non ebraica l'incidenza è di un soggetto ogni 360.000). La patologia è di norma riscontrata a partire dal sesto mese di vita e progredisce con l'insorgenza di deficit neurologici come ipotonia, iperreflessia, debolezza, spasticità, crisi epilettiche, cecità e perdita delle funzionalità motorie. Il rigonfiamento patologico delle cellule gangliari e la gliosi sono talmente diffusi da aumentare il volume del cranio in modo anormale. Sul fondo della macula si possono osservare macchie color rosso ciliegia. La malattia di Tay-Sachs è una patologia progressiva con un'aspettativa di vita di 2-5 anni. I test diagnostici includono l'analisi di mutazione del DNA e i saggi enzimatici per la valutazione dell'attività dell'Hex A nei leucociti.

MALATTIA DI NIEMANN-PICK

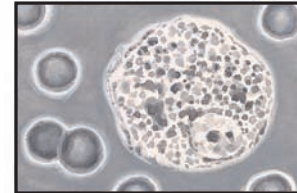
La malattia di Niemann-Pick (NPD; lipidosi sfingomielinica) è un raro disturbo a carattere autosomico recessivo che determina l'accumulo lisosomiale di sfingomielina. La NPD si presenta in tre forme cliniche. Le forme di tipo A e B sono causate da mutazioni nel gene che codifica per la sfingomielina fosfodiesterasi-1 che determinano una carenza di attività della sfingomielinasi acida. Per via di questa carenza, la NPD di tipo A è ritenuta una patologia neuropatica a insorgenza precoce caratterizzata da epatosplenomegalia (evidente al terzo



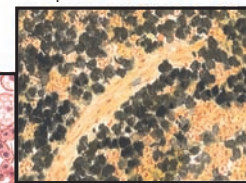
Cellule gangliari del cervello rigonfie; nuclei displasici o disintegrati; perdita della sostanza di Nissl



Macchia color rosso ciliegia nel fondo della macula sia nella malattia di Tay-Sachs sia nella malattia di Niemann-Pick



Cellula schiumosa in un aspirato di midollo osseo: preparato sopravviale al microscopio a contrasto di fase



Fosfolipidi nella milza; colorazione di Smith-Dietrich

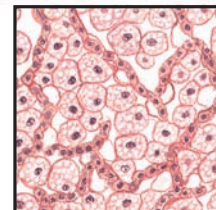
Aumento di volume della testa (stadio avanzato)

Deficit neurologici progressivi:

- ▶ Ipotonia
- ▶ Iperreflessia
- ▶ Debolezza
- ▶ Spasticità
- ▶ Attacchi epilettici
- ▶ Cecità
- ▶ Perdita delle funzionalità motorie

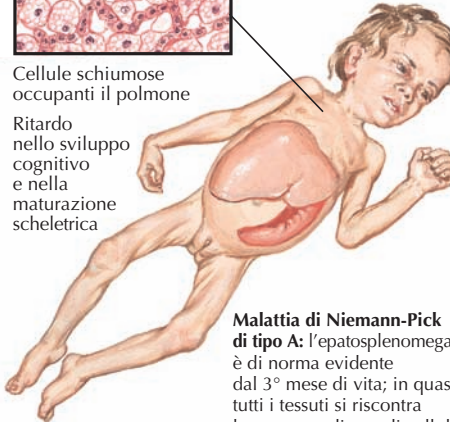


Nessun aumento di volume del fegato o della milza



Cellule schiumose occupanti il polmone

Ritardo nello sviluppo cognitivo e nella maturazione scheletrica



Malattia di Niemann-Pick di tipo A: l'epatosplenomegalia è di norma evidente dal 3° mese di vita; in quasi tutti i tessuti si riscontra la presenza di grandi cellule schiumose contenenti lipidi; l'insufficienza respiratoria e la disfunzione neurologica portano alla morte intorno ai 2-3 anni di vita

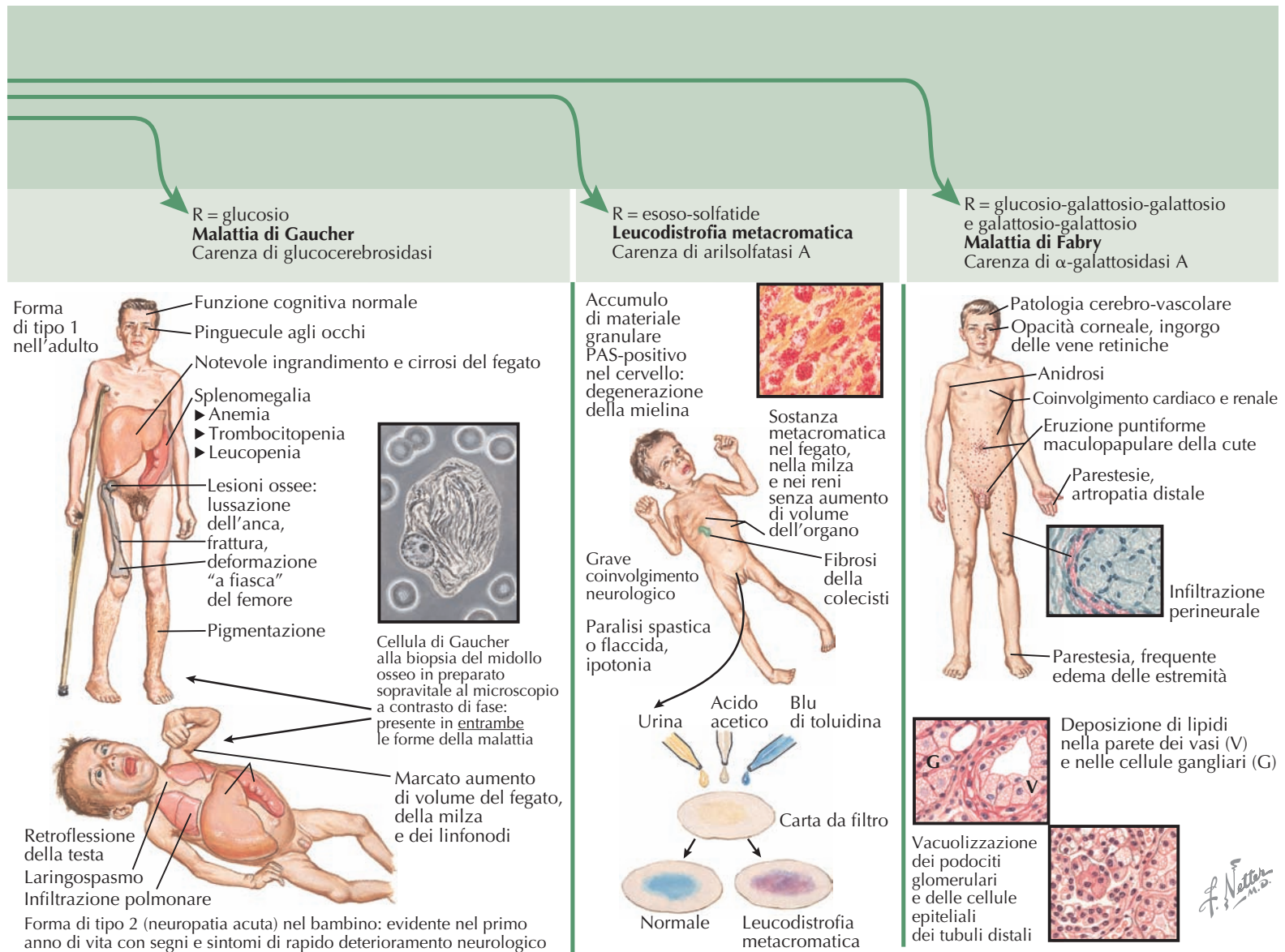
mese di età), insufficienza respiratoria e disfunzione neurologica che porta alla morte intorno ai 2-3 anni di vita. All'età di un anno, nella maggior parte dei pazienti si osservano macchie color rosso ciliegia sul fondo della macula. In quasi tutti i tessuti si riscontra la presenza di grandi cellule schiumose contenenti lipidi. La NPD di tipo B è caratterizzata da un deficit parziale di sfingomielinasi acida (5% del livello normale) e ha un esordio ritardato rispetto al tipo A. L'epatosplenomegalia e la trombocitopenia secondaria sono evidenti nella prima infanzia. I bambini maggiormente colpiti presentano una maturazione scheletrica ritardata, bassa statura, coinvolgimento polmonare interstiziale e macchie color rosso ciliegia sul fondo della macula. La diagnosi di NPD di tipo A e di tipo B può essere formulata con test biochimici per la valutazione dell'attività della sfingomielinasi acida e confermata mediante test genetico molecolare.

La NPD di tipo C è causata da mutazioni nel gene *NPC1* o nel gene *NPC2* e può manifestarsi a qualsiasi età con segni cerebellari (ad es. atassia), incapacità di dirigere lo sguardo verso l'alto, disfunzioni cognitive, disfagia ed epatosplenomegalia. I geni *NPC1* e

NPC2 codificano per le proteine che svolgono un ruolo chiave nel trasporto intracellulare del colesterolo ed eventuali anomalie determinano l'accumulo di lipidi e la degenerazione dei neuroni. La diagnosi di NPD di tipo C può essere formulata con test biochimici su colture di fibroblasti e confermata mediante test genetico molecolare.

MALATTIA DI GAUCHER

La malattia di Gaucher (GD; glucocerebrosidosi) è causata dal deficit di glucocerebrosidasi determinato da mutazioni nel gene che codifica per questa proteina. I glucocerebrosidi si accumulano nei macrofagi (cellule di Gaucher con un caratteristico aspetto a carta stropicciata) nel fegato, nella milza, nel midollo osseo e nei polmoni. Il cerebroside presente nei tessuti viscerali è il ceramide-glucosio al posto del normale ceramide-galattosio. La GD è il disturbo da accumulo lisosomiale più comune (un caso su 75.000 nati vivi). La patologia ha tre forme cliniche.



DISTURBI DA ACCUMULO LISOSOMIALE: SFINGOLIPIDOSI

(Segue)

La GD di tipo 1 – forma cronica dell'adulto – è quella più diffusa e rappresenta il 90% dei casi, con una prevalenza maggiore nella popolazione degli ebrei ashkenaziti. La presentazione clinica è variabile e clinicamente evidente dal primo anno di vita all'età adulta. È dominata dal coinvolgimento viscerale (ad es. splenomegalia massiva, epatomegalia), da osteopatie (ad es. osteoporosi, necrosi avascolare, dolore osseo) e da emorragie dovute a trombocitopenia. L'anomalo rimodellamento osseo della metafisi determina la caratteristica deformazione "a fiasca" del femore distale. Sulla congiuntiva si riscontrano di frequente le pinguecole (noduli gialli isolati che possono formarsi su entrambi i lati della cornea, ma più comuni sulla metà nasale).

Le forme di GD di tipo 2 e di tipo 3, oltre al coinvolgimento viscerale, sono caratterizzate anche da coinvolgimento neurologico. La GD di tipo 2 (neuropatia acuta) è la forma più rara ed è, in genere, mortale dal secondo anno di vita. La patologia è evidente nel primo anno di vita con segni e sintomi di un rapido deterioramento neurologico, tra

cui disfunzione del nervo oculomotore, ipertonìa, curvature, retroflessione della testa, rigidità, laringospasmi e attacchi epilettici. La GD di tipo 3 (neuropatia cronica) ha un esordio più tardivo e non è grave quanto la forma di tipo 2.

I test diagnostici includono l'analisi di mutazione del DNA e i saggi enzimatici per la valutazione dell'attività delle glucocerebrosidasi nei leucociti.

LEUCODISTROFIA METACROMATICA

La leucodistrofia metacromatica (LDM; solfatidosi) è causata dal deficit di arilsolfatasi A, determinato da mutazioni nel gene che codifica per questo enzima. A causa di una desolfatazione difettosa, i solfocerebrosidi si accumulano nel sistema nervoso centrale e nei nervi periferici determinando la degenerazione della mielina centrale e periferica. La LDM può manifestarsi in diversi momenti della vita. La forma infantile tardiva esordisce tra i 6 mesi e i 2 anni con atassia, ipotonia, regressione delle abilità motorie e atrofia ottica. La LDM presenta anche una forma a esordio giovanile e una a esordio in età adulta. Il coinvolgimento viscerale non è prominente, ma nel fegato, nei reni e nella milza si riscontra un eccesso di solfatidi. L'escrezione biliare di solfatidi determina fibrosi e disfunzione della colecisti. L'esame elettromiografico evidenzia una ridotta velocità di conduzione nervosa e l'esame del liquido cerebro-spinale

riscontra un'elevata concentrazione di proteine. I test diagnostici includono i saggi enzimatici per la valutazione dell'attività dell'arilsolfatasi A nei leucociti. Come altri polisaccaridi acidi, i solfatidi possono essere evidenziati mediante la metacromasia che inducono con certi coloranti.

MALATTIA DI FABRY

La malattia di Fabry, dovuta a un deficit di α -galattosidasi A, è il secondo disturbo da accumulo lisosomiale più comune. Il gene che codifica per l' α -galattosidasi A è collocato sul cromosoma X e viene trasmesso come gene recessivo legato al cromosoma X. L' α -galattosidasi A divide il galattosio terminale dal globotriaosilceramide (Gb3). Nei soggetti affetti da malattia di Fabry, il Gb3 si accumula nell'endotelio vascolare, nei glomeruli e nei tubuli renali distali. Le tipiche manifestazioni cliniche hanno inizio nel secondo decennio di vita e includono dolore neuropatico agli arti, angiocheratoma diffuso principalmente a livello delle regioni periombeliche, dell'inguine e dell'anca, opacità corneali (cornea verticillata), anidrosi, coronaropatia, malattia cerebro-vascolare, malattia vascolare periferica, proteinuria, edema e insufficienza renale. La diagnosi può essere confermata documentando la bassa attività dell' α -galattosidasi A nei leucociti e con il test genetico molecolare.

ANORESSIA NERVOSA

I criteri per la diagnosi dell'anorexia nervosa sono quattro: (1) il rifiuto di mantenere un peso normale per l'età e l'altezza del paziente ($> 15\%$ al di sotto del peso corporeo ideale, ossia un indice di massa corporea $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$); (2) la paura ossessiva di ingrassare; (3) la percezione distorta della propria immagine corporea, che influenza in modo predominante l'autostima; (4) amenorrea nelle pazienti di sesso femminile. Rara nella popolazione maschile, la prevalenza dell'anorexia nervosa tra le donne è dell'1%. Nell'anorexia nervosa "restrittiva", il dimagrimento è dovuto alla prolungata restrizione calorica e all'intensa attività fisica praticata. L'anorexia nervosa bulimica è, invece, caratterizzata dall'assunzione di una quantità di cibo esorbitante per poi ricorrere al vomito autoindotto nonché all'abuso di lassativi e diuretici.

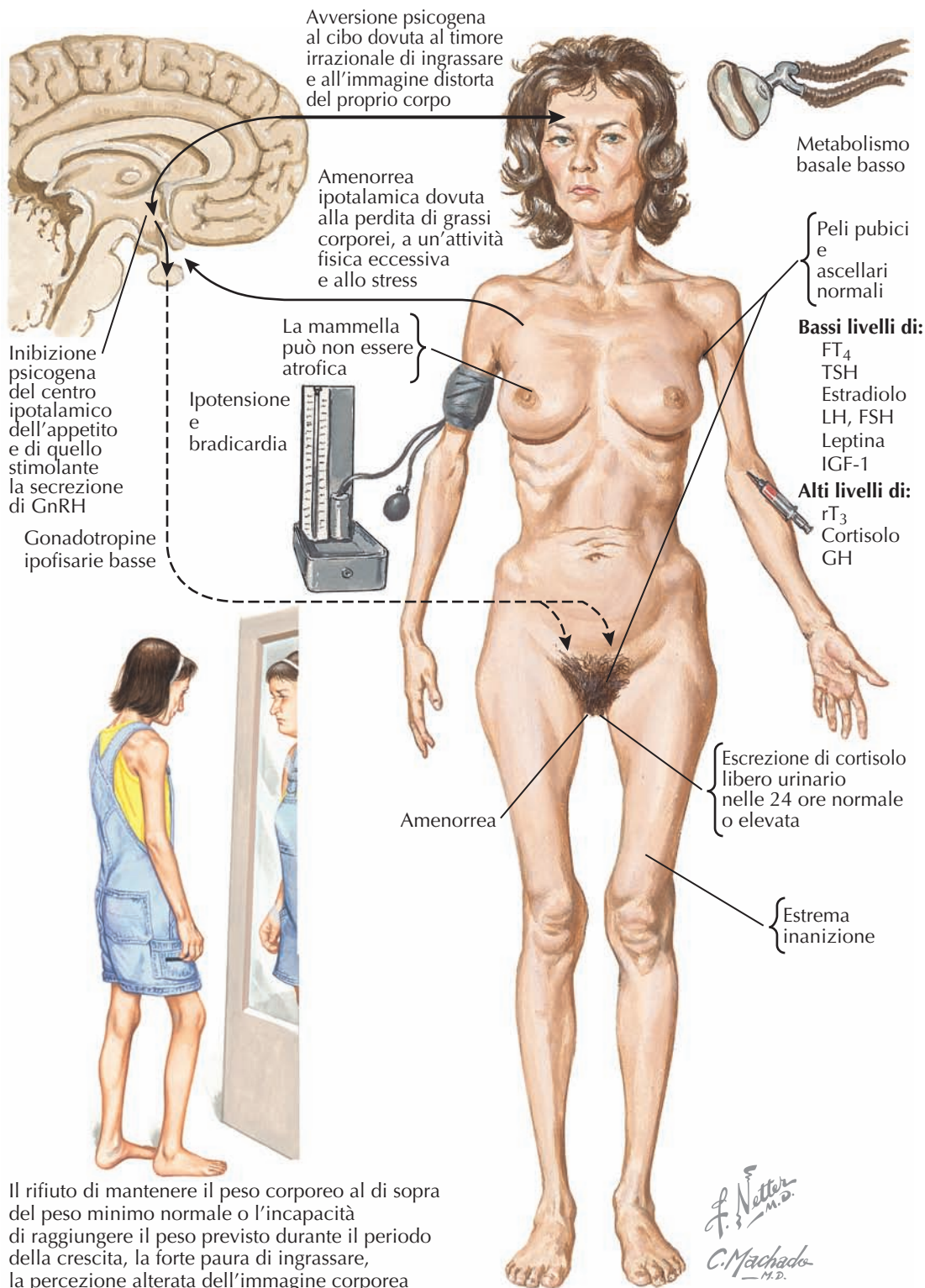
L'anorexia nervosa è associata a fattori di rischio culturali, biologici e psicologici. Di solito, i soggetti anoressici sono dei perfezionisti. Nonostante si sappia che la concordanza è superiore nei gemelli monozigoti rispetto ai gemelli dizigotici, i geni specifici che concorrono all'insorgenza dell'anorexia nervosa non sono stati ancora identificati. La maggior parte delle alterazioni neurochimiche, metaboliche e ormonali osservate nei soggetti anoressici è legata al calo ponderale e non costituisce la causa del disturbo.

I segni e i sintomi dell'anorexia nervosa si presentano, in genere, nella media-tarda adolescenza, raramente dopo i 40 anni di età. Il disturbo può essere scatenato da un evento stressante. I soggetti anoressici, nonostante siano sottopeso, sono irrazionalmente afflitti dalla paura di ingrassare e hanno un'immagine distorta del proprio corpo. La perdita di peso rappresenta il raggiungimento di un traguardo, mentre ingrassare è per loro un fallimento. Questi soggetti tendono a escludersi dalla società e investono ogni energia nella dieta, nell'attività fisica, nel lavoro o nello studio.

I soggetti affetti da anorexia nervosa si lamentano relativamente poco per disturbi fisici; di solito sono intolleranti al freddo o soffrono di stitichezza. All'esame obiettivo possono risultare ipotermici, ipotensivi e bradicardici. Nelle donne, può essere evidente la crescita di peluria simile a lanugine sulle guance. L'ingrossamento delle ghiandole salivari è piuttosto comune ed è associato al digiuno seguito dalla vorace assunzione di cibo e all'emesi. Un'alimentazione principalmente a base di verdure gialle e arancioni, ossia ad alto contenuto di β -carotene, rende la cute di colore giallastro, soprattutto sui palmi delle mani.

Tra i dati di laboratorio tipici rientrano un'anemia normocitica normocromica, una lieve leucopenia, l'aumento delle concentrazioni sieriche di creatinina secondario a disidratazione, l'ipertransaminasiemia, una glicemia a digiuno con valori bassi-normali e il moderato aumento delle concentrazioni sieriche di colesterolo totale. Le emesi ricorrenti e l'abuso di diuretici possono determinare alcalosi ipokaliemica. È necessario escludere altre cause di calo ponderale (ad es. virus dell'immunodeficienza umana, malattia infiammatoria dell'intestino, diabete mellito o neoplasie del sistema nervoso centrale).

Il grave calo ponderale dei soggetti anoressici ha effetti sulla maggior parte delle ghiandole endocrine. L'amenorrea ipotalamica, caratterizzata da basse concentrazioni sieriche di ormone luteinizzante (LH), di ormone follicolo-stimolante (FSH), e di estradiolo, è una componente chiave per la formulazione della diagnosi nelle pazienti di sesso femminile. Il generatore di impulsi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) è molto sensibile alla perdita di grasso corporeo, all'esercizio fisico e allo stress e per il suo normale funzionamento è fondamentale che vi sia una quantità adeguata di



Il rifiuto di mantenere il peso corporeo al di sopra del peso minimo normale o l'incapacità di raggiungere il peso previsto durante il periodo della crescita, la forte paura di ingrassare, la percezione alterata dell'immagine corporea e l'assenza di almeno tre cicli mestruali spontanei nelle donne in postmenarca sono segni e sintomi di anorexia nervosa

leptina in circolo. Le concentrazioni sieriche di leptina sono basse a causa della riduzione della massa grassa. La cortisolemia e l'escrezione di cortisolo libero urinario (CLU) nelle 24 ore aumentano, ma i pazienti anoressici non presentano i segni e i sintomi della sindrome di Cushing. I dati di laboratorio sulla funzione tiroidea sono analoghi a quelli riscontrati nei pazienti affetti da *euthyroid sick syndrome*, con bassi livelli di tiroxina (FT_4), bassi livelli di tri-iodoti-

ronina (FT_3), aumento dei livelli di T_3 inversa (rT_3), ormone tireotropo (TSH) basso-normale o soppresso e metabolismo basale lento. In genere, le concentrazioni sieriche di ormone della crescita (GH) aumentano, mentre i livelli di fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) si riducono. La densità minerale ossea è bassa ed è associata a carenze nutrizionali di calcio, ipovitaminosi D e a una riduzione degli steroidi gonadici.

OBESITÀ

L'obesità costituisce un'epidemia globale con una prevalenza in costante aumento tra i bambini, gli adolescenti e gli adulti. In Italia, oltre il 60% della popolazione adulta è in sovrappeso o obesa. L'aumento della morbilità e della mortalità negli individui obesi è dovuto alla maggiore prevalenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiopatia coronarica (CHD), iperlipidemia, sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno e cancro.

La diagnosi di obesità è formulata con la misurazione dell'indice di massa corporea (BMI), della circonferenza vita e della circonferenza fianchi. Per calcolare il BMI si divide il peso in kg per l'altezza in m². Il BMI è correlato alla massa grassa corporea che, tuttavia, potrebbe essere sovrastimata nei soggetti molto muscolosi (ad es. atleti professionisti). In base al BMI si distinguono le seguenti categorie di peso:

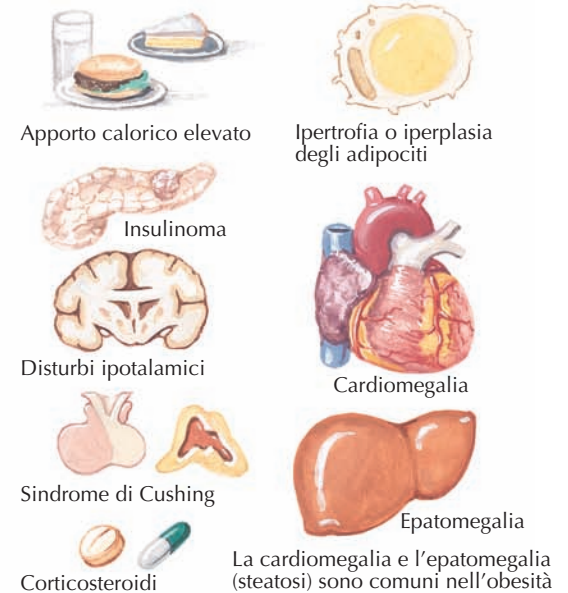
- sottopeso: BMI < 18,5 kg/m²;
- normopeso: BMI ≥ 18,5-24,9 kg/m²;
- sovrappeso: BMI ≥ 25,0-29,9 kg/m²;
- obesità di classe I (obesità): BMI ≥ 30,0-34,9 kg/m²;
- obesità di classe II (moderata): BMI ≥ 35,0-39,9 kg/m²;
- obesità di classe III (grave): BMI ≥ 40,0-49,9 kg/m²;
- obesità di classe IV (patologica): BMI ≥ 50 kg/m².

Per gli asiatici, un BMI compreso tra 23,0 e 29,9 kg/m² è indice di sovrappeso, mentre un BMI di 30 kg/m² o superiore è indicativo di obesità.

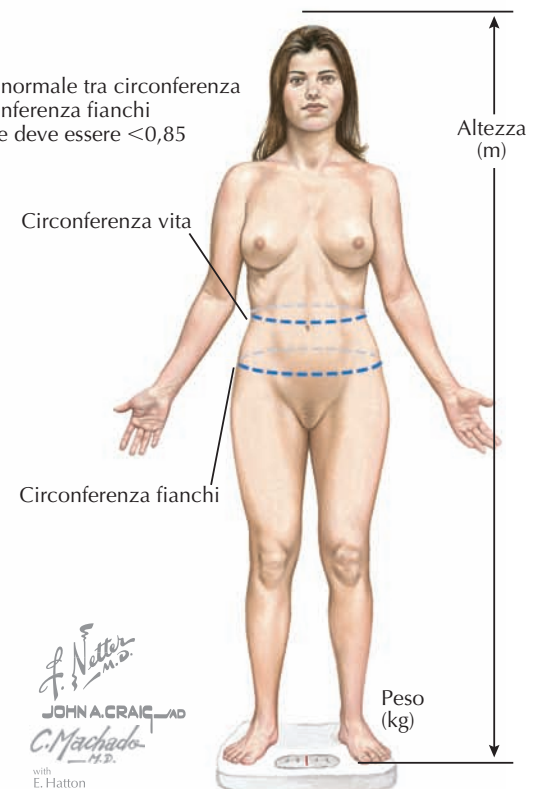
Poiché l'aumento del grasso viscerale addominale è correlato a un aumento della morbilità e della mortalità (associato a CHD, diabete mellito, iperlipidemia e ipertensione arteriosa), la misurazione della circonferenza vita è utile per orientare le decisioni relative al trattamento. La circonferenza vita deve essere misurata con un nastro metrico posizionato secondo un piano orizzontale a livello della cresta iliaca, in linea con l'ombelico. Se supera gli 88 cm nella donna e i 102 cm nell'uomo si è maggiormente a rischio di CHD, iperlipidemia, diabete mellito di tipo 2 e ipertensione. Per le donne e gli uomini di origine asiatica, valori superiori rispettivamente a 80 e 90 cm sono indicativi di obesità addominale, così come, in generale, un rapporto vita/fianchi superiore a 0,9 nell'uomo e a 0,85 nella donna.

VALUTAZIONE

L'obesità è, di norma, una conseguenza dell'eccessiva assunzione di calorie e di uno stile di vita sedentario. Un'anamnesi accurata e un esame obiettivo sono fondamentali per escludere cause secondarie di obesità. I punti chiave dell'anamnesi sono l'età di esordio dell'aumento ponderale, il peso corporeo nelle varie fasi della vita, le diete precedenti e in corso, l'esercizio fisico praticato regolarmente, i dettagli circa gli sforzi compiuti in passato per ottenere il calo ponderale, i farmaci assunti in precedenza o al momento, la motivazione che spinge il paziente a dimagrire e la cessazione del fumo. I pazienti devono essere interpellati circa la presenza di apnea ostruttiva del sonno (russamento ad alto volume, episodi apneici durante il sonno, sensazione di non avere riposato al risveglio mattutino o ipersonnolenza diurna), di fattori di rischio cardio vascolare e di comorbilità correlate all'obesità (ad es. malattia articolare degenerativa). I farmaci che possono concorrere all'aumento ponderale sono i corticosteroidi, gli psicofarmaci, gli antidepressivi, gli antiepilettici, il tiазolidinedione e l'insulina. Molto raramente, l'obesità di nuova insorgenza è legata a disturbi clinici (ad es. sindrome di Cushing, malattia ipotalamica o ipotiroidismo). L'esame



Il rapporto normale tra circonferenza vita e circonferenza fianchi nelle donne deve essere < 0,85



obiettivo comprende la misurazione della pressione sanguigna, della circonferenza vita e la valutazione della presenza di segni di potenziali forme secondarie di obesità. Le analisi di laboratorio si concentrano sul metabolismo glicidico e sull'assetto lipidico. Nei pazienti obesi con sospetta apnea ostruttiva del sonno sono indicati gli appositi test (ad es. ossimetria notturna) per la diagnosi di questo disturbo.

TRATTAMENTO

Il calo ponderale è associato a una riduzione delle morbilità legate all'obesità. Pertanto, i trattamenti sono orientati al miglioramento delle condizioni di comorbilità legate all'obesità e alla riduzione del rischio che se ne sviluppino altre in futuro. Le opzioni di trattamento includono interventi sulla dieta e di modifica dello stile di vita, la

terapia farmacologica e la chirurgia (Tavola 7.27). Un calo ponderale iniziale ragionevole prevede una perdita del 10% del peso corporeo nel corso di 6 mesi. La dieta è essenzialmente rivolta alla riduzione complessiva dell'apporto calorico, un obiettivo che può essere raggiunto consumando porzioni ridotte ai pasti, una quantità superiore di frutta e verdura, riducendo l'assunzione di grassi (20-30% delle calorie giornaliere) e aumentando quella di fibre e bevendo acqua anziché bevande a contenuto calorico. L'esercizio isotonic regolare (30 minuti al giorno) è fondamentale per favorire la perdita di peso. Il monitoraggio dell'attività fisica giornaliera, ad esempio con un contapassi, può essere molto utile. Le strategie terapeutiche cognitivo-comportamentali (compilazione di un diario alimentare, monitoraggio dell'attività fisica, gestione dello stress, risoluzione dei problemi, ristrutturazione cognitiva) possono essere un utile sostegno per il rispetto del nuovo regime alimentare e del programma di allenamento.

CLICCA QUI
per acquistare il volume



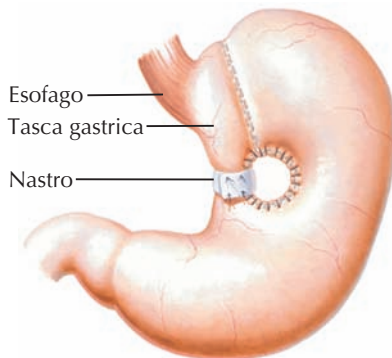
OPZIONI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'OBESITÀ

Il trattamento chirurgico dell'obesità deve essere preso in considerazione per il trattamento dei pazienti con obesità di classe IV (patologica; indice di massa corporea [BMI] $\geq 50 \text{ kg/m}^2$), di classe III (grave; BMI $\geq 40-49,9 \text{ kg/m}^2$) o di classe II (moderata; BMI $\geq 35,0-39,9 \text{ kg/m}^2$) che presentano gravi condizioni cliniche legate all'obesità. La chirurgia bariatrica è l'opzione di trattamento più efficace attualmente disponibile per i pazienti con diagnosi clinica di obesità grave; essa consente un calo ponderale medio del 30-35% mantenuto nel 60% dei pazienti a distanza di 5 anni dall'intervento. Tale perdita di peso apporta benefici alla qualità della vita e risolve o migliora le comorbidità legate all'obesità (diabete mellito, apnea ostruttiva del sonno, ipertensione arteriosa, iperlipidemia, steatosi epatica). Le evidenze a sostegno dell'efficacia della chirurgia bariatrica sono più significative nei pazienti con BMI superiore a 40 kg/m^2 . Le controindicazioni includono, invece, disturbi bulimici, alcolismo o tossicodipendenza, depressione o psicosi, altre patologie associate ai rischi operatori legati all'anestesia o l'incapacità di rispettare i regimi nutrizionali previsti nel postoperatorio. La chirurgia bariatrica è però solo una componente di un programma di trattamento molto più ampio che prevede anche un follow-up nutrizionale e comportamentale. Le opzioni chirurgiche possono essere suddivise in interventi di tipo restrittivo e di tipo misto restrittivo-malassorbitivo.

Le opzioni di trattamento chirurgico restrittivo limitano la quantità di cibo che può essere contenuta nello stomaco e, quindi, ingerita dal paziente e rallentano la velocità di svuotamento gastrico. Con le procedure restrittive, la funzione assorbente dell'intestino tenue rimane intatta. La gastroplastica con bendaggio verticale è un intervento di tipo restrittivo che prevede la creazione nella porzione superiore dello stomaco di una tasca verticale, una sorta di canale di restringimento, dotata di una piccola apertura (stoma) attraverso l'applicazione di una serie di graffette chirurgiche e di un nastro di materiale sintetico. Tuttavia, a causa della limitata efficacia a lungo termine e della necessità di correzione tramite revisione operatoria (per via di stenosi dello stoma, rottura o erosione del nastro, dilatazione della tasca), questa procedura è stata sostituita dal bendaggio gastrico regolabile laparoscopico. Il posizionamento di un anello di silicone attorno al cardias, in prossimità della giunzione esofago-gastrica, permette di ridurre la quantità di cibo che il paziente può ingerire. La regolazione del diametro dell'anello viene eseguita gonfiando o sgonfiando questo bendaggio con soluzione salina sterile, attraverso un piccolo serbatoio che viene posizionato sottocute. Il bendaggio gastrico laparoscopico è caratterizzato da un basso tasso di complicanze e non richiede la resezione dell'intestino, né la divisione dello stomaco. La gastrectomia a manica, o resezione tubulare dello stomaco, consiste in un intervento di gastrectomia laparoscopica parziale che prevede la rimozione della grande curvatura dello stomaco (con la creazione di uno stomaco di forma tubulare con capacità ridotta e maggiore resistenza all'espansione). Questa procedura sembra presentare dei vantaggi sugli altri interventi restrittivi in quanto consente un migliore controllo dell'appetito grazie alla rimozione della principale fonte di grelina.

Gli interventi di tipo restrittivo-malassorbitivo riducono l'assorbimento di sostanze nutritive con l'accorciamento della lunghezza dell'intestino tenue. Il calo ponderale medio è superiore rispetto a quello conseguibile con gli interventi di chirurgia bariatrica meramente restrittivi. La tecnica di tipo misto restrittivo-malassorbitivo più comune è il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB), che prevede la creazione di una piccola tasca gastrica (ad es. $< 30 \text{ mL}$) che limita l'ingestione del cibo; inoltre l'alterazione fisiologica dell'intestino tenue determina sindrome da svuotamento (*dumping*) e lieve malassorbimento. Il tratto bilio-pancreatico trasporta le secrezioni provenienti da pancreas, fegato e resecati gastrici. Il tratto alimen-

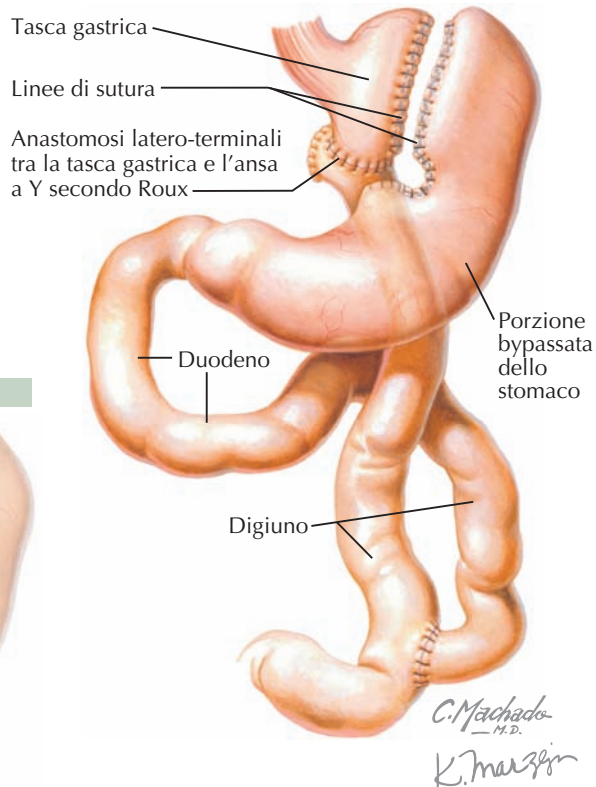
Gastroplastica con bendaggio verticale



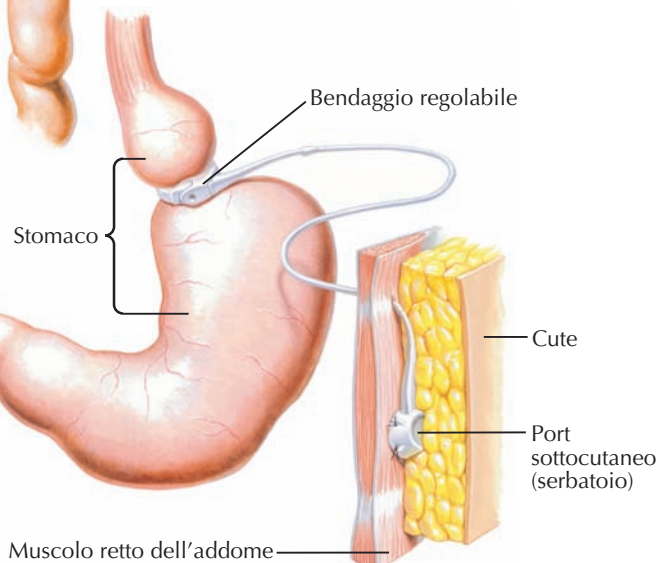
Gastrectomia a manica



Bypass gastrico (Roux-en-Y)



Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico



tare (ansa di Roux) viene anastomizzato con la tasca gastrica precedentemente creata. Il tratto bilio-pancreatico e l'ansa di Roux vengono collegati a 75-150 cm distalmente rispetto alla gastroduodenostomia (l'aumento della lunghezza dell'ansa di Roux determina un maggiore malassorbimento). Il RYGB può essere realizzato sia per laparotomia esplorativa sia per laparoscopia; l'accesso laparoscopico è associato a un minore dolore postoperatorio e a una degenza ospedaliera più breve. Le altre due tecniche di tipo restrittivo-malassorbitivo sono la diversione bilio-pancreatica e la diversione bilio-pancreatica con switch duodenale. La diversione bilio-pancreatica prevede la gastrectomia parziale e la gastroileostomia con un segmento lungo dell'ansa di Roux. Questa procedura

è associata a elevati tassi di ulcerazioni a livello dello stoma, anemia, malnutrizione proteica e diarrea. La diversione bilio-pancreatica con switch duodenale si differenzia dalla tecnica appena descritta in quanto il piloro rimane intatto, causando meno complicanze in termini di ulcerazioni a livello dello stoma e diarrea.

Il tasso di mortalità legato alla chirurgia bariatrica è inferiore all'1%. Le complicanze più comuni sono la stenosi dello stoma e le ulcere marginali che si verificano in circa il 15% dei pazienti; questi soggetti lamentano nausea, vomito e intolleranza ai cibi solidi. Le procedure di tipo misto restrittivo-malassorbitivo sono associate a un maggiore rischio di deficit di micronutrienti e vitamine (ferro, calcio, folato, vitamine B₁₂, D ed E).