

Malattie del metabolismo

RIASSUNTO

Le malattie del metabolismo sono condizioni di frequente riscontro clinico, spesso riconducibili ad alterazioni genetiche su cui tuttavia l'influenza ambientale può giocare un ruolo importante.

Le malattie metaboliche frequentemente rappresentano importanti fattori di rischio cardiovascolare, e questo condiziona la loro rilevanza sul piano clinico, oltre che in termini di salute pubblica; è inoltre fondamentale giungere ad una diagnosi precoce al fine di intraprendere un trattamento tempestivo.

In questo capitolo verrà dato particolare risalto alle malattie metaboliche ad elevata prevalenza, quali diabete mellito, obesità e magrezza, dislipidemie, epatopatia steatosica non-alcolica ed iperuricemia, senza tuttavia trascurare riferimenti a condizioni più rare. Di queste condizioni saranno sottolineati gli aspetti più importanti di semeiotica e diagnosi clinica.

DIABETE

Complicanze

Le complicanze croniche del diabete vengono tradizionalmente distinte in microangiopatiche (retinopatia, nefropatia, neuropatia), tipiche di tutte le forme di diabete, ma in particolare del tipo 1, e macroangiopatiche da interessamento dei grossi vasi; queste ultime sono più frequenti nel tipo 2, tuttavia le evidenze più recenti portano a considerare anche il paziente diabetico di tipo 1 ad elevato rischio cardiovascolare. Il piede diabetico rappresenta una condizione particolare, con una genesi tipicamente multifattoriale (**Tabelle QR 35.1 e QR2**).

Tabella QR 35.1 Complicanze del diabete.

Fisiopatologia		Manifestazioni cliniche
Complicanze metaboliche acute		
Scopenso chetoacidotico	Da deficit di insulina e aumento assoluto o relativo di glucagone Aumento della lipolisi da ridotta utilizzazione di glucosio Frequente nel tipo 1	Astenia, poliuria, polidipsia Sintomatologia addominale Alito acetoneo Disidratazione Respiro di Kussmaul* Alterazioni del sensorio fino al coma Iperglicemia, glicosuria Acidosi metabolica Iperchetonemia e chetonuria
Iperglicemia iperosmolare non chetoacidotica	Legata a marcata iperglicemia (>600 mg/dL) e iperosmolarità (>320 mOsm/L) di solito in assenza di acidosi Spesso in rapporto a disidratazione nell'anziano	Astenia, poliuria, polidipsia Disidratazione cutaneo-mucosa Ipotensione Alterazioni del sensorio fino al coma Marcata iperglicemia, glicosuria
Acidosi lattica	Aumento glicolisi anaerobia Favorito da ipossia tissutale, disidratazione, e da utilizzo di biguanidi (metformina)	Malessere, mialgie, disturbi addominali aspecifici Poliuria, polidipsia Respiro di Kussmaul* Alterazioni del sensorio fino al coma Acidosi metabolica, iperlattacidemia
Ipoglicemia	Frequentemente in rapporto ad assunzione di farmaci ipoglicemizzanti (insulina, sulfaniluree)	Astenia, irritabilità Cute fredda e sudata Tachicardia Alterazioni del sensorio fino al coma Marcata ipoglicemia
Complicanze croniche		
Retinopatia diabetica	Da aumento delle permeabilità microvascolare con passaggio di contenuto plasmatico Ruolo di fattori angiogenetici (VEGF)	Calo del visus fino alla cecità Aspetti tipici all'esame del fundus oculare Retinopatia "semplice", "proliferativa" con rischio di distacco retinico, edema maculare
Nefropatia diabetica	Glomerulopatia da deposizione di matrice extracellulare a livello mesangiale	Insufficienza renale progressiva Microalbuminuria (indice di tendenza alla progressione del danno renale) o macroalbuminuria (spesso indice di nefropatia conclamata)
Neuropatia diabetica	Assonopatia su base metabolica e ischemica	Parestesie e dolore, a distribuzione inizialmente distale (a calza/guanto) e a progressione prossimale Disautonomia (ipotensione ortostatica, gastroparesi, alterazioni dell'alvo, impotenza)
Macroangiopatia diabetica	Aterosclerosi dei grossi vasi, favorita da un assetto lipidico tipico (alti valori di trigliceridi, bassi valori di HDL-colesterolo, presenza di LDL piccole e dense)	Sintomi e segni riferibili a cardiopatia ischemica, patologia cerebrovascolare, arteriopatia periferica (particolarmente nei fumatori)
Piede diabetico	A genesi multifattoriale (arteriopatia, neuropatia, frequente sovrainfezione microbica)	Iposfigmia periferica Alterazioni cute e annessi cutanei in rapporto a ischemia cronica Lesioni cutanee di vario grado, sino a comparsa di ulcere e necrosi

* Il respiro di Kussmaul è caratterizzato dalla presenza di pause fra l'inspirazione e l'espirazione, e dopo la espirazione stessa. È di frequente riscontro nell'acidosi metabolica.

Tabella QR 35.2 Classificazione eziologica del diabete mellito (WHO 2006, ADA 2014). Modificato da Standard AMD-SID 2018.

Diabete di tipo 1

È causato da danno diretto a carico della beta-cellula, su base autoimmune o idiopatica. Si caratterizza per una carenza assoluta di insulina. La variante LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) compare nell'età adulta.

Diabete di tipo 2

È causato da carenza parziale di secrezione insulinica, frequentemente in associazione ad una condizione di resistenza all'insulina su base multifattoriale e in un fenotipo di sovrappeso o obesità. Il deficit insulinico è progressivo nel tempo ma non conduce mai ad una mancanza assoluta di ormone.

Diabete gestazionale

Viene diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, in assenza di preesistente diagnosi di malattia. I deficit funzionali sono analoghi a quelli del diabete di tipo 2. Frequentemente regredisce al termine della gravidanza e può recidivare. Spesso si ripresenta a distanza sotto forma di diabete di tipo 2.

Altri tipi di diabete

Difetti genetici della beta-cellula (MODY) o della sensibilità all'insulina
Malattie della ghiandola pancreatica
Malattie endocrine da iperproduzione di ormoni contro-insulari
Indotto da farmaci (glucocorticoidi, diuretici tiazidici, farmaci antiretrovirali)
Infezioni
Forme rare di diabete immuno-mediato
Sindromi genetiche associate al diabete

La nefropatia diabetica e la retinopatia diabetica rappresentano le più frequenti cause di insufficienza renale e di cecità, rispettivamente, nel mondo occidentale.

La vasculopatia aterosclerotica, coronarica ed extracoronarica, rappresenta una frequente causa di morbidità e mortalità; i dati della letteratura conferiscono al diabete un ruolo importante come determinante del rischio cardiovascolare, tale da essere considerato un "equivalente coronarico".

Diagnostica di laboratorio e strumentale

Il riscontro di iperglicemia, a digiuno o dopo assunzione di glucidi, rappresenta come descritto in precedenza un elemento cardine per la diagnosi di diabete mellito. L'esecuzione della curva da carico orale (OGTT, *Oral Glucose Tolerance Test*) prevede la misurazione della glicemia due ore dopo l'assunzione di 75 di glucosio disciolti in circa 300 ml di acqua.

Il monitoraggio dei livelli glicemici, anche nell'arco della giornata e in rapporto ai pasti, consente una valutazione del controllo glicometabolico soprattutto in corso di terapia.

La misurazione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c), un prodotto di glicosilazione dell'emoglobina circolante, rappresenta lo strumento principale per il monitoraggio del controllo glicometabolico nel medio periodo (circa 4-6 settimane); dal 2010 questo dato è stato proposto anche come criterio addizionale per la diagnosi di diabete.

L'analisi dei livelli di insulina o del suo precursore peptide C può aiutare nella diagnosi differenziale del tipo di diabete; valori molto bassi sono indicativi di severo deficit insulinare, che caratterizza il diabete di tipo 1.

L'esame delle urine potrà rilevare la presenza di glicosuria, in caso di valori glicemici elevati (di solito >180 mg/dL) o di chetonuria, in caso di scompenso chetoacidotico.

Il dosaggio dell'albumina urinarie potrà orientare verso la presenza di iniziale danno renale legato ad aumentata permeabilità glomerulare alle proteine. Viene definita microalbuminuria la presenza di livelli di albumina urinaria compresi fra 30 e 300 mg/die; oltre i 300 mg/die si parla di albuminuria franca, o macroalbuminuria. In alternativa si potrà utilizzare il rapporto albumina/creatinina in un singolo campione di urine (microalbuminuria: 2,5-25 mg/mMol nell'uomo, 3,5-35 mg/mMol nella donna; macroalbuminuria per valori superiori). Tale informazione è rilevante anche per le sue implicazioni terapeutiche.

Gli indici renali (creatininemia, filtrato glomerulare stimato) potranno essere alterati nell'insufficienza renale conclamata.

L'analisi dei lipidi plasmatici mostra frequentemente, soprattutto nel diabete di tipo 2, presenza di valori elevati di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL. I livelli di colesterolo LDL non sono tipicamente aumentati ma possono essere presenti alterazioni qualitative (LDL piccole e dense) che portano ad un maggior impatto aterogenico. Nel paziente diabetico, alla luce dell'elevato rischio cardiovascolare, è giustificato un atteggiamento più aggressivo nel trattamento dell'ipercolesterolemia.

Fra gli esami strumentali di primo livello, l'elettrocardiogramma potrà mostrare alterazioni compatibili con cardiopatia ischemica qualora presenti, così come l'ecografia addominale potrà documentare la presenza di steatosi epatica, frequentemente presente nel paziente con diabete di tipo 2, o note compatibili con danno renale in caso di nefropatia conclamata.

Uno studio eco-Doppler vascolare (tronchi sovraortici, aorta addominale, arti inferiori) è sempre opportuno, al momento della diagnosi e nel follow up periodico, considerando l'impatto della malattia sui vasi arteriosi. La diagnostica vascolare di secondo livello sarà ovviamente da riservare alle forme di arteriopatia (coronarica ed extracoronarica) conclamate.

L'esame del fundus oculare è altrettanto importante, al fine di diagnosticare e trattare le forme di retinopatia diabetica.

In caso sia presente sintomatologia (parestesie, soprattutto distali) può essere indicato uno studio elettromiografico per confermare o meno la presenza di neuropatia periferica, così come può essere indicato, in caso di ipotensione ortostatica, uno studio volto a evidenziare la presenza di neuropatia autonoma (*Head-Up Tilt Test*).

OBESITÀ

Fattori genetici

Dalla letteratura su famiglie e su gemelli e soggetti adottati si evince che fino all'80% della varianza di IMC è attribuibile a fattori genetici. Tuttavia, non sono stati identificati geni determinanti malattia ma sembra essere implicata una pluralità di geni.

Fattori ambientali

Tra i fattori ambientali il più comune e ovvio è certamente un'eccessiva introduzione di cibo in relazione al dispendio energetico. Ovvero una dieta ipercalorica unitamente a sedentarietà. Questo stile di vita scorretto può originare da diverse ragioni psicologiche e/o socioculturali. Da sempre è noto che il cibo rappresenta infatti una forma di gratificazione orale. Tra le ragioni socioculturali, va ricordato che in passato quando il cibo scarseggiava il sovrappeso e l'obesità erano certamente un segno di rango sociale superiore; questa connotazione culturale positiva è rimasta ancora oggi soprattutto nelle classi sociali il cui livello si è elevato solo recentemente.

Altri Fattori di rischio

Età

Con l'invecchiamento, aumenta il rischio di obesità poiché si è meno attivi e la massa muscolare tende a diminuire rallentando il metabolismo.

Genere

Le donne avendo meno massa muscolare e tendono a bruciare meno calorie rispetto agli uomini.

Per molte donne, inoltre, la menopausa rappresenta un momento di maggior rischio per lo sviluppo del sovrappeso/obesità in quanto si verificano modificazioni della funzione tiroidea, della secrezione dell'ormone della crescita, ma anche del comportamento nello stile di vita.

Sospensione del fumo

È noto che l'astensione dall'abitudine tabagica provochi un aumento di peso e questo si verifica sia perché la nicotina aumenta il consumo energetico sia perché il fumo alterando le papille rende il cibo meno appetibile e quindi viene consumato in minor quantità. L'astensione, quindi, provoca un rallentamento del dispendio energetico e un maggior consumo di cibo.

Farmaci

Ci sono alcuni farmaci in grado, per diversi meccanismi, di aumentare il peso corporeo tra questi i glucocorticoidi, gli antiepilettici, l'insulina e le sulfoniluree, gli antidepressivi i triciclici e gli antipsicotici.

Obesità e patologie associate

L'obesità è associata a un incremento dell'incidenza di malattie cardiovascolari e dismetaboliche, verosimilmente secondarie ad una *dislipidemia* aterogena conseguenza dell'aumentato flusso di acidi grassi rilasciati dagli adipociti, che costituendo poi anche un substrato metabolico alternativo rispetto al glucosio per i muscoli, determinano come conseguenza un'iperglicemia che si associa a iperinsulinismo, caratteri tipici del *diabete di tipo 2*. Anche l'ipertensione *arteriosa* dovuta all'aumento della massa circolante derivante dall'aumento della massa corporea, spesso accompagna una diagnosi di obesità e contribuisce ad un aumentato rischio cardiovascolare. Per una serie di ragioni tra cui il consumo maggiore di grassi saturi, la concomitanza di dislipidemia aterogena (basso colesterolo HDL e alti TG) e di ipertensione arteriosa, si associano spesso a obesità

anche *l'aterosclerosi e la cardiopatia ischemica*. Unitamente a questo, spesso si associa uno stato protrombotico dovuto a una significativa riduzione di antitrombina III che è il maggiore anticoagulante endogeno. Le ragioni di tale riduzione non sono chiare ma è noto invece che con il calo ponderale si ha un aumento fino a valori normali. *L'epatopatia cronica da steatosi non-alcolica* è di gran lunga la complicanza più frequente dovuta verosimilmente a iperafflusso di acidi grassi liberi che raggiungono il fegato tramite la circolazione portale. Infine, sono tipiche dell'obesità anche *la sindrome dell'apnea da sonno* (SAS, *Sleep Apnea Syndrome*) caratterizzata da periodi di apnea, durante il sonno, della durata di più di 10 secondi e associate a desaturazione di ossigeno nel sangue arterioso; durante l'ipossiemia si possono verificare aritmie anche fatali. Tra le alterazioni endocrine, naturalmente è presente il *diabete di tipo 2* per le ragioni già esposte, *l'amenorrea, l'irsutismo* per un'aumentata produzione di androgeni surrenali e gonadici. Infine, nelle donne obese è aumentato il rischio di *neoplasie estrogeno-dipendenti* come il carcinoma mammario e carcinoma endometriale mentre negli uomini si è osservato un incremento del rischio di *carcinoma prostatico*, forse per l'aumentato consumo di acidi grassi saturi.

EPATOPATIA STEATOSICA NON-ALCOLICA

Incidenza e prevalenza

È una malattia silente e solitamente diagnosticata in maniera accidentale; per questa ragione i dati sull'incidenza sono limitati. È certo però che l'incidenza è in aumento unitamente all'aumento dell'Obesità degli ultimi 50 anni. NAFLD è l'epatopatia più comune nei paesi occidentali; la sua prevalenza va dal 6% al 35% nel mondo con differenze nei diversi paesi e/o regioni. In Nord America la prevalenza è intorno al 27-34% nella popolazione generale con differenze nei diversi gruppi etnici: gli Ispanici hanno la prevalenza più alta (circa 45%) mentre i Caucasici presentano la più bassa, intorno al 24%. In Europa la prevalenza è inferiore, vicina al 25%, e varia nei differenti paesi essendo la più bassa in Romania (8%) e la più elevata in Grecia (45%). In Asia la prevalenza di NAFLD va dal 15 al 20%, con differenze anche qui nei vari paesi: in Cina va dal 6 al 38%; in Giappone è intorno al 15% e in Corea e in altri paesi asiatici varia dal 16 al 22%. La prevalenza non varia solo con etnia ma anche a seconda delle patologie associate; è infatti noto che i soggetti affetti da diabete e obesità hanno una prevalenza molto alta, che va dal 75 al 92%.

Diagnosi

Solitamente la diagnosi di NAFLD è una diagnosi in negativo, ovvero indica l'assenza di consumo di alcol e naturalmente di altre epatopatie e/o cause secondarie di steatosi epatica (**Tabella QR 35.3**). E spesso è una diagnosi incidentale; infatti, la maggior parte dei pazienti con NAFLD è asintomatica e giunge all'attenzione del medico per riscontro occasionale di ipertransaminasemia e/o riscontro di steatosi alle indagini di *imaging* come l'ecografia. Spesso si osserva un moderato incremento nei livelli di ALT (aminotransferasi) e GGT(γ -glutamyl-transpeptidasi), con un rapporto AST/ALT tipicamente <1. Tuttavia, queste alterazioni biochimiche non sono sempre presenti e certamente non correlano con la severità del danno epatico che, al contrario, può essere significativo anche in presenza di esami biochimici nella norma. L'assetto lipidico è spesso caratterizzato da una dislipidemia aterogena (elevati livelli di trigliceridi e talora colesterolo LDL, e bassi valori di colesterolo HDL). Così come può essere presente un quadro di insulinoresistenza (valutabile mediante HOMA-IR o (*Homeostatic Model of Insulin-Resistance*); in alcuni pazienti può rendersi necessario valutare la tolleranza glucidica mediante test da carico orale di glucosio. Gli indici di funzionalità epatica (tempo di protrombina e/o conta piastrinica) risultano alterati nelle sole forme di epatopatia avanzata.

Tabella QR 35.3 Cause di steatosi secondaria.

Epatopatie	Farmaci	Patologie sistemiche
Epatite virale (HCV, HBV)	Tamoxifene	Malattia infiammatoria intestinale (IBD)
Epatite alcolica	Amiodarone	Celiachia
Epatite autoimmune	Estrogeni sintetici	Malattie endocrine
Malattia di Wilson	Glucorticoidi	Sindrome delle apnee notturne
Emocromatosi	Metotrexate	
Deficit alfa1AT	Acido valproico	
	HAART (HIV)	
	Calcio-antagonisti	
	FANS	

Fattori di rischio

Sindrome Metabolica (SM)

Come già accennato, sono noti diversi fattori di rischio per la NAFLD e per la sua evoluzione a NASH e cirrosi. Tra questi c'è la sindrome metabolica (SM) definite come raggruppamento di tre o più tra le seguenti patologie: obesità, diabete, dislipidemia e ipertensione. È noto, inoltre, che ogni singola componente della SM correla con l'accumulo di grasso nel fegato, indipendentemente dal BMI; è quindi necessario valutare la presenza di SM in ogni paziente con NAFLD e viceversa valutare la presenza di NAFLD in paziente con diagnosi di SM. L'incidenza di NAFLD è andata aumentando con l'aumento di SM.

Etnicità

Come precedentemente menzionato l'etnicità può essere considerata un fattore di rischio. Infatti, l'appartenenza ad un gruppo etnico come quello Ispanico, in confronto al gruppo di etnia Caucasica e ancora meno Afro-Americana, conferisce un rischio maggiore anche a parità e normalità di BMI. Inoltre, gli Ispanici non solo hanno un rischio maggiore di ammalarsi di NAFLD ma anche che la malattia evolva verso cirrosi e/o epatocarcinoma. Al contrario, gli Afroamericani hanno un rischio evolutivo molto minore.

Geni

Sono presenti in letteratura scientifica parecchi studi di associazione di NAFLD con polimorfismi genetici. Il più studiato e sicuramente validato è la variante *I148M* del gene *PNPLA3* gene (adiponutrin). Questo polimorfismo è stato associato con il rischio di NAFLD e con la severità di malattia in diverse coorti di pazienti e in diversi gruppi etnici.

Un altro gene, il *TM6SF2*, e la sua variante *E167K* sono stati associati ad un aumento del contenuto di grasso epatico ma anche ad un ridotto rischio cardiovascolare.

Genere

Il ruolo del genere nella patogenesi della NAFLD è ancora dibattuto.

Secondo alcuni Autori la NAFLD è più comune negli uomini e la sua prevalenza aumenta dalla giovane età (circa 20 anni) fino ai 40 anni, con un declino dopo i 50-60 anni. Nelle donne invece l'incidenza aumenta dopo i 50 anni con un picco verso i 60-69 anni. È inoltre noto che anche la NAFLD è istologicamente più severa nelle donne rispetto agli uomini.

Età

Come già menzionato, la prevalenza di NAFLD aumenta con l'età, avendo una prevalenza di circa il 20% a 20 anni e del 40% intorno ai 60 anni. Anche l'incidenza di NASH e cirrosi aumenta con l'invecchiamento.

Dieta e stile di vita

Una dieta ipercalorica, ricca di grassi, carboidrati raffinati, bevande zuccherate e un alto introito di fruttosio così come le diete occidentali sono stati associati a aumento ponderale e obesità, e recentemente anche con NAFLD. Anche l'elevato consumo di fruttosio è stato associato a NASH e fibrosi avanzata. Inoltre, c'è chiara evidenza che l'esercizio fisico abbia un effetto benefico sull'infiltrazione adiposa del fegato e che questo effetto sia presente anche con minima o assente perdita di peso corporeo. E con un'intensità di gran lunga inferiore a quella richiesta nel trattamento dell'obesità (**Tabella QR 35.4**).

Tabella QR 35.4 Fattori di rischio di NAFLD e di progressione verso NASH.

Sindrome Metabolica
Etnia
Genetica
Genere
Età
Dieta e stile di vita

Complicanze epatiche

L'epatocarcinoma (HCC) è certamente la complicanza più grave della NAFLD e può insorgere su fegato cirrotico ma anche su fegato solo steatosico. La NAFLD è il principale fattore eziologico di HCC nei pazienti con diagnosi di cirrosi criptogenetica e la NAFLD intesa come NAFL e NASH, è la seconda causa di trapianto in Europa per HCC.

Complicanze cardiovascolari

La principale complicanza extra epatica e causa di morbilità e mortalità nei soggetti affetti da NAFLD è rappresentata dalle complicanze cardiovascolari. In particolare, la prevalenza di aterosclerosi è maggiore tra soggetti con NAFLD rispetto a soggetti senza NAFLD, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio metabolico. Questi dati impongono la necessità di uno screening cardiovascolare nei pazienti affetti da NAFLD, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio metabolico.

Complicanze renali

Gli stessi meccanismi patogenetici coinvolti nelle complicanze vascolari sono determinanti anche per lo sviluppo di danno renale cronico, verosimilmente mediato dal sistema renina-angiotensina-aldosterone la cui iperattivazione sembra correlata alla fibrogenesi epatica oltre che alla progressione del danno renale e sembra non essere influenzata dalla presenza di fattori confondenti quali ipertensione arteriosa, diabete tipo 2 e obesità.

DISLIPIDEMIE

Iperlipemie (iperlipoproteinemie): classificazione e cenni di fisiopatologia

Il termine iperlipoproteinemie definisce la presenza di concentrazioni elevate di lipidi (colesterolo e trigliceridi) in circolo, in rapporto ad un aumento dei livelli di lipoproteine, i trasportatori fisiologici dei lipidi nel plasma. Nelle lipoproteine è anche presente una componente proteica, rappresentata dalle apoproteine (o apolipoproteine), composti con importanti funzioni strutturali e funzionali e la cui presenza consente il trasporto di componenti lipofile nel torrente circolatorio.

Le lipoproteine circolanti vengono classificate in base alla loro densità, come schematizzato in **Tabella QR 35.5**.

Tabella QR 35.5 Principali lipoproteine del plasma.

	Densità (g/mL)	Componenti principali	Funzione biologica
Chilomicroni	<0,95	Trigliceridi, apoproteine B48, E, CII	Trasporto dei lipidi dal lume intestinale
Lipoproteine a densità molto bassa (VLDL)	0,95 – 1,006	Trigliceridi, colesterolo, apoproteine B100, E, CII	Trasporto dei lipidi sintetizzati dal fegato
Lipoproteine a densità intermedia (IDL)	1,006 – 1,019	Colesterolo, trigliceridi, apoproteine B100 ed E	Intermedi metabolici nel processo di lipolisi
Lipoproteine a densità bassa (LDL)	1,019 – 1,063	Colesterolo, apoproteina B100	Trasporto di colesterolo verso i tessuti periferici. Importante fattore di rischio cardiovascolare
Lipoproteine a densità elevata (HDL)	1,063 – 1,210	Colesterolo, fosfolipidi, apoproteine A	Trasporto inverso di colesterolo dalla parete vascolare. Significato protettivo nei confronti dell'aterogenesi
Lipoproteina (a)	1,055 – 1,085	Colesterolo, apoproteine B100 e (a)	Fattore di rischio cardiovascolare indipendente

Le lipoproteine a densità elevata (HDL) possono essere ulteriormente frazionate in due sottoclassi, HDL₂ (densità 1.063 – 1.125) e HDL₃ (densità 1.125 – 1.210) caratterizzate da sottili differenze nella composizione e nella funzione. La lipoproteina (a) (Lp(a)), composto a significato biologico non noto costituito da una particella di LDL legata ad una apoproteina specifica, apo(a), si caratterizza come fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

Dopo assunzione di un pasto, i lipidi vengono riversati nella linfa intestinale (chilo) sotto forma di chilomicroni, lipoproteine estremamente voluminose e ricche di trigliceridi. Questi vengono sottoposti ad un processo di lipolisi nei tessuti periferici ad opera della lipoprotein lipasi, ed i residui della lipolisi (“remnants”) vengono rimossi in modo molto efficiente dal fegato. Le lipoproteine di produzione epatica subiscono un analogo processo di lipolisi, che conduce alla formazione di lipoproteine a densità intermedia (IDL) e successivamente, dopo rimaneggiamento da parte di un altro enzima, la lipasi epatica, di LDL; queste ultime rappresentano un importante strumento per veicolare colesterolo ai tessuti periferici, ma quando presenti in eccesso contribuiscono in modo significativo al processo di aterogenesi. Il cosiddetto “trasporto inverso” del

colesterolo, di cui le HDL rappresentano l'artefice principale, è invece finalizzato a trasferire colesterolo dalla parete vascolare al plasma, e da qui verso il fegato e i tessuti periferici.

Il controllo omeostatico dei livelli circolanti di lipidi è garantito dal corretto funzionamento dei meccanismi di lipolisi periferica e di captazione da parte dei tessuti. Un ruolo di primo piano è svolto dal recettore per le LDL, largamente presente a livello epatico, che riconosce come ligandi le apoproteine presenti nelle IDL e LDL garantendone la rimozione.

Le iperlipoproteinemie possono essere classificate in base al tipo di lipidi presenti in eccesso (colesterolo, trigliceridi, o entrambi) ovvero delle classi di lipoproteine presenti a concentrazioni elevate.

Si deve sottolineare come il concetto di normalità dei livelli circolanti di colesterolo e trigliceridi si sia radicalmente modificato nel corso degli ultimi anni. In passato si faceva riferimento al concetto statistico di norma, rapportato alla popolazione generale (solitamente nell'intervallo fra 5° e 95° percentile) e indicato come range di normalità nei referti di laboratorio. Questo approccio può tuttora avere un significato in termini di definizione diagnostica delle alterazioni metaboliche presenti, ma non viene più utilizzato come strumento per la gestione e il trattamento dei pazienti. Le evidenze scientifiche hanno sottolineato in modo molto chiaro come la valutazione dei livelli lipemici non possa prescindere dalla definizione del rischio cardiovascolare globale, e dalla presenza di fattori di rischio associati. In particolare, per la colesterolemia-LDL è possibile definire dei livelli plasmatici "desiderabili" che variano a seconda della stima del rischio e della positività anamnestica per patologia cardiovascolare conclamata (vedi dopo) e questo evidentemente condiziona in modo rilevante il grado di intensità del trattamento.

La classificazione di Fredrickson, adottata in passato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, classifica le classi di iperlipoproteinemie su base esclusivamente fenotipica, in relazione al profilo biochimico documentato. Alla luce delle importanti acquisizioni scientifiche degli ultimi decenni, si preferisce oggi fornire una definizione più puntuale del tipo di dislipidemia in base a criteri anamnestici, clinici e, qualora possibile, genetici.

La **Tabella QR 35.6** schematizza le principali forme di iperlipoproteinemia secondo i vari criteri classificativi.

Tabella QR 35.6 Classificazione delle iperlipoproteinemie.

Classe OMS secondo Fredrickson (fenotipo)	Classi di lipidi e lipoproteine in eccesso	Forme primitive	Meccanismi patogenetici
I Iperchilomicronemia	Trigliceridi Chilomicroni	Chilomicronemia familiare	Deficit lipolisi (lipoprotein lipasi o apo CII)
IIa Ipercolesterolemia isolata	Colesterolo LDL	Ipercolesterolemia familiare dominante (ADH) tipo 1, 2, 3	Ridotta captazione di LDL per deficit recettoriale (ADH1), alterata apo B100 (ADH2), aumentato catabolismo recettoriale da iperfunzione PCSK9 (ADH3). Possibilità di forme eterozigoti o, molto più rare, omozigoti con fenotipo clinico e biochimico estremamente severi
		Ipercolesterolemia recessiva (ARH)	Alterazione di proteina adattatrice (ARH)
		Ipercolesterolemia poligenica	Down-regulation recettoriale funzionale, su base poligenica e con rilevante componente ambientale
		Variante fenotipica di iperlipemia combinata familiare (FCH)	Aumentata produzione di lipoproteine; deficit di captazione
IIb Iperlipemia combinata	Colesterolo, trigliceridi VLDL, IDL	Iperlipemia combinata familiare (FCH)	Aumentata produzione di lipoproteine; deficit di captazione e/o di lipolisi
III Malattia dalla larga banda beta	Colesterolo IDL	Dis-beta lipoproteinemia familiare	Deficit di captazione della IDL da alterato riconoscimento apo E
IV Ipertrigliceridemia isolata	Trigliceridi VLDL	Ipertrigliceridemia familiare	Aumento sintesi trigliceridi Ridotta lipolisi
		Variante fenotipica di iperlipemia combinata familiare (FCH)	Aumentata produzione di lipoproteine; deficit di lipolisi
		Ipertrigliceridemia sporadica	Genesi multifattoriale
V Iperlipemia mista	Trigliceridi VLDL Chilomicroni	Ipertrigliceridemia familiare severa	Deficit di lipolisi

Iperlipemie secondarie

Nella diagnosi delle iperlipemie va sempre considerata anche la possibilità di forme secondarie ad altre patologie. I meccanismi fisiopatologici alla base di queste forme non sono sempre completamente chiari; a seconda dei meccanismi di regolazione omeostatica alterati (produzione di lipidi e lipoproteine, lipolisi, captazione delle lipoproteine) il fenotipo potrà essere di tipo prevalentemente ipercolesterolemico o ipertrigliceridemico (**Tabella QR 35.7**).

Tabella QR 35.7 Principali iperlipemie secondarie.

Condizione patologica alla base	Alterazione biochimica prevalente
Obesità	Ipertrigliceridemia
Alcolismo	Ipertrigliceridemia
Diabete mellito e sindrome metabolica	Ipertrigliceridemia Bassi valori HDL-Colesterolo Alterazione qualitativa LDL (LDL piccole e dense)
Ipotiroidismo	Ipercolesterolemia
Colestasi ostruttiva	Ipercolesterolemia
Insufficienza renale cronica	Ipertrigliceridemia
Sindrome nefrosica	Ipercolesterolemia
Lupus eritematoso sistemico	Iperchilomicronemia, ipertrigliceridemia
Farmaci: Diuretici tiazidici Corticosteroidi Estrogeni Progestinici Immunosoppressori (ciclosporina) Inibitori delle proteasi	Ipercolesterolemia Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia Ipertrigliceridemia Ipercolesterolemia Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia

Diagnostica di laboratorio e strumentale – approfondimento

Alcuni recenti dati della letteratura hanno sottolineato l'importanza della determinazione della colesterolemia non-HDL (facilmente determinabile sottraendo il colesterolo-HDL dal totale) quale obiettivo terapeutico secondario, dopo il conseguimento di valori adeguati di colesterolemia LDL, in pazienti con iperlipemie combinate.

Il dosaggio dei livelli di Lp(a) potrà essere utile per meglio caratterizzare il rischio cardiovascolare in pazienti con valori borderline di concentrazioni di lipidi, soprattutto colesterolo-LDL. È sempre raccomandabile la sua esecuzione quando si documentano eventi cardiovascolari in assenza di altri fattori di rischio o di marcate elevazioni di colesterolo-LDL; in questi casi potrà essere utile anche l'analisi dei livelli di omocisteina circolante, altro fattore di rischio cardiovascolare documentato.

È inoltre possibile dosare i livelli delle apoproteine maggiormente rappresentate nel plasma, apoAI e apoB100. Tale indagine può fornire indicazioni di interesse clinico sul numero di particelle lipoproteiche circolanti (rispettivamente, HDL e VLDL o LDL).

Il frazionamento delle varie classi di lipoproteine può essere condotto mediante ultracentrifugazione secondo diverse metodiche; possono inoltre essere utilizzate tecniche cromatografiche avanzate. Tali metodiche sono comunque appannaggio di centri altamente specializzati e non vengono utilizzate di routine.

È possibile avere la conferma diagnostica di alcune forme di iperlipemia familiare (ipercolesterolemie e ipertrigliceridemie) mediante analisi di biologia molecolare che confermino la presenza di mutazioni geniche causative.

Come per il diabete, l'elettrocardiogramma potrà mostrare alterazioni specifiche in caso di cardiopatia ischemica, così come l'ecografia addominale potrà documentare la presenza di steatosi epatica, frequentemente presente nel paziente con ipertrigliceridemia e insulino-resistenza.

L'ecografia a livello del tendine di Achille, come indagine sicuramente più sensibile rispetto al solo esame obiettivo, potrà essere utile per la ricerca di xantomi tendinei nel sospetto di ipercolesterolemia familiare (vedi dopo).

Uno studio eco-Doppler vascolare (tronchi sovraaortici, eventualmente aorta addominale e arti inferiori) è raccomandabile nel paziente dislipemico: questo fornirà una documentazione diretta dell'eventuale danno ateromasico a livello dei settori indagati, in particolare delle carotidi, ma potrà anche fornire indicazioni sullo stato dei vasi arteriosi in generale, considerando che l'aterosclerosi è sempre un fenomeno sistemico, anche se può avere manifestazioni di rilevanza diversa nei vari distretti.

L'ecocardiografia potrà documentare alterazioni di cinetica talora secondarie a cardiopatia ischemica.

La diagnostica vascolare di secondo livello (TC a livello coronarico, indagini coronarografiche o scintigrafiche) potrà servire a meglio caratterizzare le forme di coronaropatia.

SINDROME METABOLICA

Criteri Classificativi

La classificazione originariamente proposta dalla WHO prevedeva l'inserimento della microalbuminuria fra i criteri diagnostici, a sottolineare l'importanza di questo dato come indicatore di una evolutività del quadro clinico e dismetabolico, e conseguentemente di un aumento del rischio cardiovascolare. Questo criterio non è più stato ripreso nelle successive definizioni. Nella classificazione EGIR la presenza di diabete mellito conclamato esclude la possibilità di diagnosticare la sindrome metabolica, in quanto quadro clinico a sé stante. La classificazione ATP III deriva da un documento originariamente finalizzato a definire gli obiettivi di trattamento delle ipercolesterolemie ed è tuttora il riferimento più comunemente utilizzato in letteratura. La classificazione IDF contiene nella sua stessa definizione una importante implicazione fisiopatologica, in quanto considera l'obesità viscerale come prerequisito diagnostico imprescindibile (**Tabella QR 35.8**).

Tabella QR 35.8 La sindrome metabolica secondo i diversi criteri classificativi.

Dato clinico o biomorale	WHO World Health Organization 1999	EGIR European Group for Insulin Resistance 1999	ATP III Adult Treatment Panel III 2001	IDF International Diabetes Federation 2005
Obesità	Rapporto vita/fianchi >0,9 (uomini) o >0,85 (donne) e/o BMI ≥30 kg/m ²	Circonferenza vita ≥94 cm (uomini) o ≥80 cm (donne)	Circonferenza vita ≥102 cm (uomini) o ≥88 cm (donne)	Aumento circonferenza vita (specifico per etnia) o BMI ≥30 kg/m ²
Dislipidemia	Tg ≥150 mg/dL o HDL-C <35 mg/dL (uomini) o <39 mg/dL (donne)	Tg >178 mg/dL	Tg ≥150 mg/dL	Tg ≥150 mg/dL
		HDL-C <39 mg/dL	HDL-C <40 mg/dL (uomini) o <50 mg/dL (donne)	HDL-C <40 mg/dL (uomini) o <50 mg/dL (donne)
Iperensione	PA ≥140/90 mmHg o in terapia	PA ≥140/90 mmHg o in terapia	PAS ≥130 mmHg o PAD ≥85 mm Hg	PAS ≥130 mmHg o PAD ≥85 mmHg o in terapia
Diabete o insulino-resistenza	DM tipo 2 oppure intolleranza glucidica (glicemia a digiuno ≥110 mg/dL o documentazione di insulino-resistenza)	Documentata insulino-resistenza	Glicemia a digiuno ≥110 mg/dL (definizione 2001) o ≥100 mg/dL (definizione 2004)	Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL
		Glicemia ≥110 mg/dL		
Microalbuminuria	≥20 mg/min o rapporto alb/crea ≥30 mg/g	--	--	--
	Presenza di dismetabolismo glucidico/insulinico più almeno due fra i restanti criteri	Presenza di insulino-resistenza più due fra i restanti criteri (inclusa iperglicemia) La diagnosi di diabete esclude la presenza di S.M.	Presenza di almeno tre criteri	Presenza di obesità viscerale e almeno due criteri aggiuntivi

AUTOVALUTAZIONE

1. **Il diabete mellito di tipo 2:**
 - a. è meno comune del diabete di tipo 1
 - b. si presenta tipicamente in età giovanile
 - c. rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare
 - d. si tratta sempre con terapia insulinica

2. **La clinica del diabete scompensato comprende tipicamente tutti i seguenti riscontri, tranne:**
 - a. poliuria
 - b. polidipsia
 - c. astenia
 - d. alcalosi metabolica

3. **La presenza di valori estremamente elevati di glicemia senza significative alterazioni del pH ematico è tipica di:**
 - a. coma ipoglicemico
 - b. coma lattacidotico
 - c. coma iperosmolare
 - d. coma chetoacidotico

4. **Le possibili cause di ipoglicemia comprendono:**
 - a. epatopatia cronica in fase avanzata
 - b. neoplasie secernenti GH
 - c. neoplasie secernenti ACTH
 - d. neoplasie secernenti glucagone

5. **Nella valutazione clinica dell'obesità, l'indice di massa corporea (body mass index, BMI):**
 - a. tiene conto della distribuzione corporea del grasso
 - b. è di semplice e univoca determinazione
 - c. considera la qualità del tessuto presente in eccesso
 - d. è indipendente dal grado di idratazione del paziente

6. **Nella clinica dell'obesità sono tipicamente presenti i seguenti sintomi e segni, tranne:**
 - a. epatomegalia legata a steatosi
 - b. ipertensione arteriosa
 - c. alterazioni a carico della sfera sessuale nell'uomo
 - d. oliguria

7. **L'epatopatia steatosica non-alcolica (NAFLD):**
 - a. rappresenta una condizione clinica relativamente rara
 - b. non evolve mai verso forme più severe di epatopatia
 - c. si associa frequentemente a complicanze extraepatiche (cardiovascolari)
 - d. non si associa mai a bassi livelli di lipidi circolanti

- 8. Fra le cause documentate di NAFLD annoveriamo il trattamento con:**
- farmaci ipocolesterolemizzanti (statine)
 - metformina
 - vitamina E
 - glucocorticoidi
- 9. La triade di alterazioni del profilo lipidico tipicamente associata all'insulinoresistenza comprende:**
- aumento del colesterolo, dei trigliceridi e del colesterolo HDL
 - aumento dei trigliceridi, bassi valori di colesterolo HDL e alterazioni qualitative delle LDL
 - aumento del colesterolo, bassi livelli di trigliceridi e HDL
 - aumento dei trigliceridi, bassi livelli di HDL e di apolipoproteina B
- 10. Quali dei seguenti criteri non è presente fra quelli elencati dal Dutch Lipid Clinic Network per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare:**
- familiarità per ipercolesterolemia
 - presenza di xantomi tendinei
 - presenza di arco corneale
 - familiarità per valvulopatia aortica
- 11. Quale forma di iperlipidemia primitiva non si associa tipicamente ad aumentato rischio cardiovascolare:**
- chilomicronemia familiare
 - ipercolesterolemia familiare da deficit recettoriale
 - ipercolesterolemia poligenica
 - iperlipemia combinata familiare
- 12. Condizioni di ipolipidemia si possono verificare in caso di:**
- epatopatia cronica in fase avanzata
 - malnutrizione
 - alterazione genetica a carico della apolipoproteina b
 - tutte le precedenti
- 13. L'iperuricemia:**
- è frequentemente sintomatica
 - può essere legata all'utilizzo di farmaci citostatici
 - può associarsi alla formazione di calcoli urinari radioopachi
 - risente in modo limitato delle abitudini dietetiche
- 14. L'artrite gottosa acuta nella sua manifestazione più tipica:**
- interessa la prima articolazione metatarso-falangea
 - si manifesta con un quadro di lombosciatalgia bilaterale
 - si associa alla presenza di tofi in sede extraarticolare
 - interessa prevalentemente le articolazioni degli arti superiori

- 15. Quale dei seguenti dati è sempre presente fra i criteri classificativi della Sindrome Metabolica secondo le più note definizioni (WHO, ATP-III, IDF):**
- ipertrigliceridemia
 - determinazione diretta del grado di insulino-resistenza
 - microalbuminuria
 - aumento del rapporto vita/fianchi
- 16. Quali delle seguenti affermazioni riguardanti la Sindrome Metabolica è corretta:**
- la Sindrome Metabolica è un disordine congenito del metabolismo caratterizzato da valori elevati di colesterolemia e trigliceridemia
 - la Sindrome Metabolica è una associazione di condizioni dismetaboliche associata ad un aumentato rischio cardiovascolare
 - la Sindrome Metabolica si associa sempre ad ipertensione arteriosa
 - nella Sindrome Metabolica è aumentata la captazione di glucosio da parte dei tessuti periferici
- 17. In quale condizione si riscontra tipicamente accumulo di adipe a livello addominale e alla base del collo posteriormente (aspetto a “gobba di bufalo”) associato a scomparsa dell’adipe negli arti e nelle guance:**
- magrezza costituzionale
 - anoressia nervosa
 - infezione da HIV
 - ipopituitarismo
- 18. L’amenorrea secondaria (a genesi ipotalamica) è di frequente riscontro in caso di:**
- anoressia nervosa
 - magrezza costituzionale
 - obesità
 - ipercolesterolemia familiare
- 19. Un sospetto clinico di glicogenosi potrà essere posto in caso di:**
- iperglicemia associata a epatomegalia nell’adulto
 - epato-splenomegalia associata a piastrinopenia e prurito
 - ipoglicemia associata ad epato-splenomegalia in età precoce
 - astenia muscolare in età avanzata
- 20. Il M. di Gaucher è caratterizzato dal deficit genetico di:**
- idrolasi α -galattosidasi A
 - β -glucosidasi acida
 - enzima derivante dal glicogeno epatico e muscolare
 - glucosio-6-fosfatasi

Risposte esatte: 1/c – 2/d – 3/c – 4/a – 5/b – 6/d – 7/c – 8/d – 9/b – 10/d – 11/a – 12/d – 13/b – 14/a – 15/a – 16/b – 17/c – 18/a – 19/c – 20/b

BIBLIOGRAFIA

- Arca M, D'Erasmus L. Le iperlipidemie primitive. *Giorn Ital Diabetol Metab.* 2017; 37: 167-178
- Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018. 1-362.
- Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009; 60:236-247.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-1645.
- Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eat Weight Disord.* 2018; 23:3-14.