- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

Obesità viscerale e dislipidemia: meccanismi fisiopatologici, implicazioni cliniche e terapia

Alberto Zambon[1], Michela Marchiori[1], Enzo Manzato[2]

[1]*Clinica Medica 1,* [2]*Clinica Geriatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Padova*

Key words:
Cardiovascular disease; Dyslipidemia; HDL cholesterol; Rimonabant; Visceral obesity.

Visceral (intra-abdominal) obesity is associated with a cluster of cardiovascular risk factors that together promote macrovascular and microvascular disease. An atherogenic dyslipidemia, characterized by an increase in serum triglyceride-rich lipoproteins, a decrease in plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased prevalence of small, dense low-density lipoprotein particles (although low-density lipoprotein cholesterol levels are normal or only modestly elevated), as well as chronic inflammation, play key roles in the pathogenesis of visceral obesity-related complication. These abnormalities may be consequent to a global metabolic effect of insulin resistance. Pharmacological treatments, such as 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, fibric acid derivatives, insulin sensitizers and cannabinoid receptor type 1 blockers, are often required to correct the dyslipidemia of visceral obesity. The basis for a multiple approach to correcting dyslipoproteinemia in visceral obesity and the metabolic syndrome relies on understanding the mechanisms of action of the individual therapeutic components.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 29S-39S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Alberto Zambon
Clinica Medica 1
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
E-mail:
alberto.zambon@unipd.it

Introduzione

L'accumulo di tessuto adiposo può interessare aree anatomiche diverse del corpo umano. Dal punto di vista clinico ha destato particolare interesse l'obesità viscerale, altresì definita obesità androide, intraddominale. Numerosi studi epidemiologici e fisiopatologici hanno messo in luce che l'accumulo di grasso viscerale rappresenta un fattore di rischio di malattia cardiovascolare[1] più rilevante dell'obesità genericamente intesa. Per definizione, obesità viscerale si riferisce specificamente ad un accumulo di tessuto adiposo periviscerale addominale, non quindi in sede sottocutanea, valutabile in modo accurato con l'utilizzo di tecniche radiologiche quali la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica nucleare. È stata dimostrata una significativa associazione tra obesità viscerale e insulino-resistenza, dislipidemia (ipertrigliceridemia, ridotto colesterolo nelle lipoproteine ad elevata densità [HDL] e lipoproteine a bassa densità [LDL] piccole e dense), ipertensione, aumento dei marker infiammatori e di diatesi trombogena. L'espressione fenotipica di queste anomalie cardiometaboliche trova il suo paradigma nella sindrome metabolica recentemente ridefinita dal National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) e dall'International Diabetes Federation (IDF) (Tabella 1)[2,3].

Sindrome metabolica, sindrome X, sindrome da insulino-resistenza, profilo lipidico aterogeno sono definizioni usate di volta in volta per descrivere la presenza concomitante, o "clustering", di peculiari alterazioni metaboliche associate ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare precoce che condividono la presenza di obesità viscerale e insulino-resistenza come elementi focali dal punto di vista fisiopatologico[4].

La dislipidemia che tipicamente si associa all'obesità viscerale è caratterizzata da: 1) aumento della concentrazione plasmatica di trigliceridi (TG), conseguenza soprattutto dell'aumento delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL); 2) presenza di LDL in prevalenza più piccole e dense del normale, marcatamente aterogene; 3) bassi livelli di colesterolo HDL (Tabella 2). Molto spesso risultano aumentati anche i valori di apolipoproteina B, la componente proteica costitutiva delle LDL, ma anche delle VLDL e delle lipoproteine a densità intermedia (IDL). L'aumento del colesterolo totale e LDL, benché talora presente, non è una caratteristica comune né tipica del fenotipo lipidico proprio dell'insulino-resistenza. Nei paragrafi seguenti verranno presi in considerazione i meccanismi fisio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

Tabella 1. Criteri diagnostici della sindrome metabolica secondo il National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) e l'International Diabetes Federation (IDF).

	ATP III (2001)	IDF (2005)
Definizione	Tre o più dei seguenti	Obesità viscerale con cut-off peculiari in ciascun gruppo etnico e due o più dei seguenti
Obesità addominale	>88 cm donna	≥80 cm donna
Circonferenza addominale	>102 cm uomo	≥94 cm uomo
Trigliceridi (mg/dl)	≥150	>150 (o terapia specifica)
Colesterolo HDL (mg/dl)	<40 uomo <50 donna	<40 uomo <50 donna
Pressione arteriosa (mmHg)	≥130/85	≥130/85 (o terapia specifica)
Glicemia a digiuno (mg/dl)	≥110	≥100 o diagnosi di diabete

HDL = lipoproteine ad elevata densità.

Tabella 2. Lipidi e lipoproteine nell'obesità viscerale.

Aumento	Riduzione
Trigliceridi	Colesterolo HDL
VLDL	Apo A-I
LDL piccole e dense	
Apo B	

Apo = apolipoproteina; HDL = lipoproteine ad elevata densità; LDL = lipoproteine a bassa densità; VLDL = lipoproteine a bassissima densità.

patologici che conducono alla presenza di tale assetto lipidico, le implicazioni che tali anomalie lipidiche hanno nell'ambito del processo aterosclerotico ed infine gli approcci terapeutici disponibili per correggere tale dislipidemia.

Metabolismo lipoproteico nel paziente con obesità addominale: meccanismi fisiopatologici

Lipoproteine ricche in trigliceridi

Molteplici fattori contribuiscono alle alterazioni del metabolismo delle lipoproteine ricche in TG in presenza di obesità addominale. La quantità di tessuto adiposo viscerale, misurato con tomografia computerizzata o con la misurazione della circonferenza addominale, e il grado di insulino-resistenza nell'uomo sono strettamente associati[4-8]. La presenza di obesità addominale e di insulino-resistenza è alla base dell'aumentata produzione epatica di TG e VLDL, nonché del rallentato catabolismo intravascolare sia delle VLDL che dei chilomicroni, voluminose lipoproteine di origine intestinale ricchissime in TG.

Uno dei fattori determinanti l'aumentata produzione di VLDL è l'elevato contenuto in TG nel fegato, conseguenza in gran parte dell'aumentato flusso di acidi grassi liberi (FFA) dal tessuto adiposo viscerale al fegato[9]. La lipasi ormono-sensibile presente all'interno degli adipociti è responsabile dell'idrolisi dei TG contenuti all'interno dell'adipocita con conseguente rilascio di FFA: la lipasi ormono-sensibile è squisitamente sensibile all'azione dell'insulina che ne inibisce l'attività. In presenza di insulino-resistenza, l'attività della lipasi ormono-sensibile non viene efficacemente inibita dall'insulina provocando un incremento della concentrazione degli FFA plasmatici nel circolo splancnico. Gli FFA vengono utilizzati dal fegato nella risintesi di TG, secreti poi in circolo nelle VLDL di maggiori dimensioni o VLDL1.

Modificazioni nella produzione di citochine da parte del tessuto adiposo, ad esempio un aumento del fattore di necrosi tumorale-α[10] e ridotti livelli di adiponectina[11], possono a loro volta influenzare la produzione epatica di VLDL, nonché ridurre la loro clearance periferica. Ovviamente, l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia compensatoria promuovono direttamente un'aumentata secrezione epatica di VLDL[12].

Il catabolismo intravascolare e la clearance plasmatica delle lipoproteine ricche in TG coinvolgono complesse interazioni tra enzimi lipolitici, apolipoproteine e "transfer proteins" che spostano TG e colesterolo da una lipoproteina ad un'altra[13]. Obesità viscerale ed insulino-resistenza sono associate ad una ridotta attività della lipoproteinlipasi, un enzima ancorato sulla superficie luminale dell'endotelio dei capillari del tessuto adiposo e muscolare scheletrico, cruciale nel catabolismo dei TG contenuti nelle VLDL e nei chilomicroni. La ridotta attività della lipoproteinlipasi rallenta l'idrolisi dei TG contenuti nelle VLDL e dei chilomicroni e contribuisce al loro ridotto utilizzo da parte del tessuto adiposo e del muscolo scheletrico. Lo stesso meccanismo è responsabile, nella fase postprandiale, del rallentato catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL con prolungamento della fase di ipertrigliceridemia postprandiale, un fattore recentemente associato ad un aumentato rischio cardiovascolare.

In pazienti con obesità viscerale, le alterazioni del metabolismo delle lipoproteine ricche in TG (VLDL e chilomicroni) portano ad un aumento della loro concentrazione plasmatica (ipertrigliceridemia) e ad un prolungato tempo di circolo nel plasma di queste lipo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

proteine e dei loro prodotti catabolici (ad esempio le IDL), altamente aterogeni, in particolare nella fase postprandiale.

Eterogenicità delle lipoproteine a bassa densità: formazione delle lipoproteine a bassa densità piccole e dense

L'associazione statistica tra LDL piccole e dense ed ipertrigliceridemia ha condotto all'ipotesi che le alterazioni metaboliche lipidiche che portano all'aumento delle lipoproteine ricche in TG, ad esempio le VLDL, siano anche alla base della formazione di LDL di dimensioni ridotte e densità aumentata. Tuttavia, l'osservazione che le donne, a parità di livelli di TG, hanno una minore prevalenza di LDL piccole e dense rispetto agli uomini di pari età, indica chiaramente la presenza di altri fattori di regolazione[14]. Un candidato ad un ruolo rilevante nella modulazione delle dimensioni e densità delle LDL appare la lipasi epatica, un enzima prodotto dal fegato ove risiede ancorato sulla superficie endoluminale dei sinusoidi epatici. La lipasi epatica idrolizza fosfolipidi e TG preferenzialmente contenuti nelle HDL e nelle IDL, ma agisce anche sui fosfolipidi ed i TG contenuti nelle LDL. Tanto più è elevata l'attività della lipasi epatica, tanto più alta è la quota di fosfolipidi e TG idrolizzata nelle LDL e quindi tanto più piccola è la risultante lipoproteina (Figura 1)[15,16]. La lipasi epatica è fortemente influenzata dagli ormoni sessuali sia estrogeni (riducono l'attività della lipasi) che androgeni (la aumentano)[17]. Nei pazienti con obesità addominale, l'attività della lipasi epatica è significativamente aumentata[18,19].

Studi di cinetica metabolica hanno messo in luce come i soggetti con valori di TG ai limiti superiori della norma (135-205 mg/dl), o appena più elevati, formino delle LDL che sono metabolizzate molto lentamente[19]. Tale popolazione di LDL ha un tempo di residenza nel plasma prolungato ed ampia opportunità di venire rimodellata in circolo dall'azione della "cholesteryl ester transfer protein" (CETP)[20], proteina che trasporta esteri del colesterolo dalle LDL alle VLDL e TG in senso opposto dalle VLDL alle LDL (Figura 1). Le risultanti LDL sono ricche in TG e rappresentano un ottimo substrato per la lipasi epatica (la cui attività è aumentata nell'obesità viscerale) con conseguente formazione di LDL piccole e dense.

La frequente associazione di ipertrigliceridemia (anche modesta), basso colesterolo HDL e LDL piccole e dense, definito dai colleghi anglosassoni profilo lipidico aterogeno, è per l'appunto comunemente riscontrata in presenza di insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2[21,22].

Lipoproteine ad elevata densità

L'obesità viscerale si associa invariabilmente a bassi livelli di colesterolo HDL[23]. Al pari delle LDL, le HDL rappresentano una classe lipoproteica eterogenea per dimensioni e densità[24]. Molte delle condizioni che spesso si associano all'obesità viscerale, quali l'insulino-resistenza, l'ipetrigliceridemia e l'ipertensione arteriosa, sono di per sé caratterizzate dalla presenza di bassi livelli di colesterolo HDL. Se questa associazione rivesta un ruolo causale o meno resta ancora da definire compiutamente. In presenza di insulino-resistenza le HDL tendono ad essere più piccole e dense del normale[25]. Le dimensioni delle HDL correlano in modo inverso con la concentrazione dei TG plasmatici[26], di fatto sovente elevati in presenza di obesità addominale. I pazienti con trigliceridemia >150 mg/dl tendono a presentare HDL piccole e dense[26]. Tale valore sembra rappresentare un valore soglia al di sotto del quale si assiste ad un aumento delle dimensioni delle HDL che ritornano di densità e dimensioni nella norma.

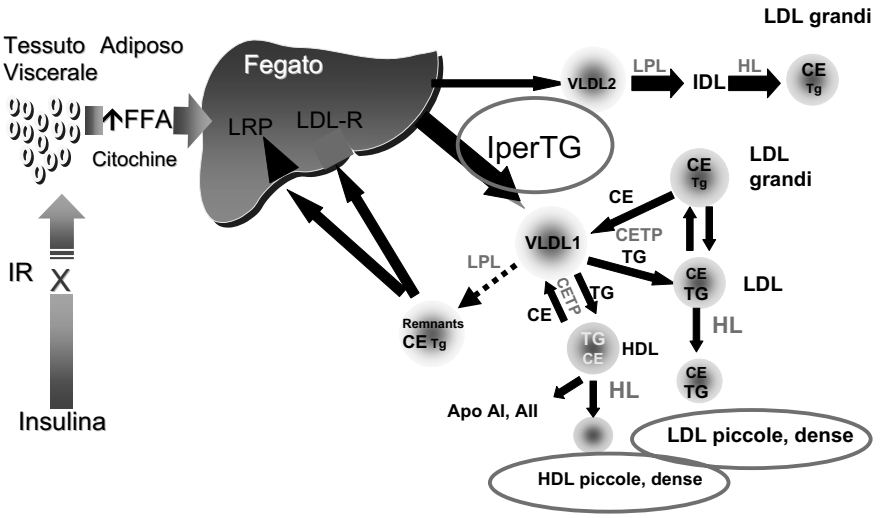

Figura 1. *Metabolismo lipidico nei pazienti con obesità viscerale e insulino-resistenza. CE = esteri del colesterolo; CETP = cholesteryl ester transfer protein; FFA = acidi grassi liberi; HDL = lipoproteine ad elevata densità; HL = lipasi epatica; IR = insulino-resistenza; LDL = lipoproteine a bassa densità; LDL-R = recettore delle LDL; LPL = lipoproteinlipasi; LRP = proteina correlata al recettore delle LDL; TG = trigliceridi; VLDL = lipoproteine a bassissima densità. Adattata da Taskinen[16].*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

Studi di cinetica lipoproteica hanno messo in luce come i ridotti livelli di colesterolo HDL nei pazienti insulino-resistenti con obesità viscerale siano il risultato di un aumentato catabolismo delle HDL[27,28], verosimilmente conseguenza dell'aumentato contenuto in TG delle HDL stesse[29]. L'aumentato contenuto in TG delle HDL è dovuto ad un'elevata attività della CETP, enzima che, come riportato in precedenza, trasporta i TG dalle VLDL alle LDL e HDL. Questo arricchimento in TG rende le HDL un substrato ideale per la lipasi epatica (Figura 1). L'idrolisi dei TG contenuti nelle HDL da parte della lipasi epatica, la cui attività è aumentata nei soggetti con obesità viscerale, porta ad una riduzione di volume del "core" lipidico delle HDL e di conseguenza ad una riduzione delle dimensioni delle stesse. Durante tale processo si distacca dalla superficie delle HDL la componente proteica apo A-1 che viene filtrata ed eliminata dal rene[30,31]. Questo processo appare essere particolarmente attivo in presenza di ipertrigliceridemia, una caratteristica comune del paziente obeso addominale e insulino-resistente. Dal momento che apo A-1 rappresenta una componente strutturale fondamentale nella biosintesi delle HDL, l'aumentata perdita di apo A-1 con le urine può contribuire in modo significativo a spiegare i ridotti livelli di HDL associati all'insulino-resistenza e più in generale alle situazioni in cui è presente ipertrigliceridemia.

Profilo lipidico aterogeno

Un assetto lipidico caratterizzato dalla presenza di LDL piccole e dense, bassi livelli di colesterolo HDL ed ipertrigliceridemia, quale quello descritto nei pazienti con obesità addominale, è stato definito dai colleghi anglosassoni profilo lipidico aterogeno[32] e rappresenta un elemento fondamentale nello spiegare l'aumentato rischio cardiovascolare che accompagna questi pazienti. Recenti dati presentati al congresso annuale dell'American Heart Association hanno messo in luce come il 75% circa dei pazienti con obesità addominale e sindrome metabolica sia caratterizzato da un simile assetto lipidico (Krauss RM, 2005, dati non pubblicati). La presenza del fenotipo lipidico aterogeno appare essere modulata geneticamente[32]. A tutt'oggi, gli studi di "linkage" genetico hanno messo in luce come l'espressione del fenotipo lipidico aterogeno sia influenzata da più loci genetici, anche se studi su gemelli omozigoti suggeriscono che la componente ereditaria influisca sull'espressione del fenotipo per non più del 50%[33].

Implicazioni cliniche: fenotipo lipidico aterogeno e malattia cardiovascolare

Numerose componenti dell'assetto lipidico tipico del paziente con obesità addominale e insulino-resistenza concorrono a determinarne l'aterogenicità. Studi epidemiologici, clinici e di biologia molecolare supportano in modo inequivocabile il concetto che l'ipertrigliceridemia, la presenza di LDL piccole e dense ed i bassi livelli di colesterolo HDL siano associati ad un aumento da 3 a 6 volte del rischio di malattia cardiovascolare. Benché questa associazione possa risentire almeno in parte della presenza concomitante, in pazienti con obesità addominale, di altri fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, ecc.), esiste una consistente mole di dati che supportano il ruolo indipendente e diretto delle anomalie dell'assetto lipidico nella determinazione dell'elevato rischio cardiovascolare.

Ipertrigliceridemia e rischio cardiovascolare

Una metanalisi di 17 studi prospettici su estesi campioni di popolazione ha indicato che un aumento dei TG pari ad 1 mmol/l, o 89 mg/dl, si associa ad un aumento del rischio di malattia coronarica del 14% negli uomini e del 37% nelle donne, anche dopo aver tenuto in considerazione, dal punto di vista statistico, il colesterolo LDL, HDL e altri comuni fattori di rischio cardiovascolare[34].

Un incremento della concentrazione delle lipoproteine ricche in TG, quali le VLDL e chilomicroni, e dei loro prodotti catabolici ("remnants" e IDL) è associato ad un aumento del contenuto in colesterolo dei macrofagi nella parete arteriosa, facilitandone la trasformazione in cellule schiumose[35]. Le LDL piccole e dense sono spiccatamente aterogene in quanto facilmente ossidabili. Anche il rallentato catabolismo delle VLDL e dei chilomicroni in fase postprandiale rappresenta un fattore di rischio di malattia cardiovascolare: il Physician's Health Study ha messo in luce come il rischio relativo di infarto miocardico aumenti con l'aumento dei livelli e della durata dell'ipertrigliceridemia postprandiale[36]. Esiste una serie di studi che dimostra come anche il rapporto TG/colesterolo HDL (elevato nei pazienti con obesità viscerale) rappresenti un buon indice di rischio cardiovascolare. Uno studio caso-controllo condotto in pazienti con malattia coronarica ha evidenziato come coloro che avevano un elevato rapporto TG/colesterolo HDL (nel quartile più alto) presentavano un rischio di 16 volte superiore di avere un infarto miocardico rispetto a coloro che avevano un basso rapporto TG/colesterolo HDL[37].

Un aumento, quale si riscontra nell'obesità addominale e nell'insulino-resistenza, della concentrazione plasmatica dei prodotti del catabolismo delle VLDL e dei chilomicroni, i cosiddetti "remnants" delle lipoproteine ricche in TG, correla con un aumentato rischio di malattia coronarica. Due studi angiografici[38,39] hanno dimostrato come la progressione della stenosi coronarica correli in modo particolare con i livelli di colesterolo IDL e VLDL più ancora che con il colesterolo LDL. La concentrazione plasmatica del colesterolo IDL è associata alle fasi precoci dell'aterosclerosi carotidea: i valori di colesterolo IDL si associano significativamente alla progressione dello spessore medio-intimale carotideo valutato ultrasonograficamente[40].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

Aterogenicità delle lipoproteine a bassa densità piccole e dense

Numerosi studi sia *in vitro* che *in vivo* dimostrano che la presenza di LDL piccole e dense aumenta il rischio di coronaropatia. Sia le dimensioni che il numero (livelli plasmatici) delle LDL appaiono agire sinergisticamente nell'aumentare il rischio di malattia cardiovascolare[41,42]. Dati recenti dimostrano che le dimensioni delle LDL sono significativamente associate a disfunzione endoteliale, un marker precoce di aterosclerosi, sia in pazienti insulino-resistenti che in soggetti sani[43,44]. È generalmente accettato che, alla luce della loro dimensione ridotta, le LDL piccole attraversino più facilmente l'endotelio vasale raggiungendo in gran numero l'intima arteriosa[45]. Per di più, il prolungato tempo di residenza in circolo delle LDL piccole dense, dovuto alla loro ridotta affinità per il recettore delle LDL, aumenta la possibilità per tali lipoproteine di infiltrare l'intima vasale. Le LDL piccole rispetto alle "sorelle" di maggiori dimensioni hanno un'aumentata affinità per i proteoglicani dell'intima vasale ai quali si legano più avidamente, riducendo quindi la possibilità di ricircolo nel torrente sanguigno[46,47]. Inoltre, il legame indiretto di tali lipoproteine con molecole come la lipoproteinlipasi può ulteriormente aumentarne il tempo di ritenzione all'interno della parete arteriosa[48]. Tale dato è molto rilevante in quanto le LDL piccole e dense, una volta "intrappolate" a livello intimale, sono soggette a modificazioni enzimatiche in condizioni di stress ossidativo. Una delle ragioni dell'aumentata aterogenicità di tali lipoproteine risiede nella loro elevata suscettibilità all'ossidazione[49,50]. Vi è ancora incertezza sulla questione se sia la dimensione in se stessa o la composizione chimica delle LDL dense a determinarne l'aumentata suscettibilità all'ossidazione. Si stanno accumulando dati a favore della composizione in acidi grassi delle LDL come il più rilevante fattore predisponente alla loro ossidazione[51,52]. La presenza di LDL ossidate scatena una cascata di eventi che porta alla formazione di cellule schiumose a livello intimale e alla formazione ed evoluzione della placca ateromasica.

In particolare, le LDL ossidate stimolano la produzione, da parte dei macrofagi presenti a livello intimale, di citochine proinfiammatorie che aumentano la produzione da parte delle cellule endoteliali di molecole di adesione per i monociti circolanti (molecole di adesione vascolare ed intercellulare e selectina-E): l'effetto finale è un aumento della migrazione dal lume vasale all'interno della parete arteriosa, di monociti/macrofagi con un progressivo arricchimento di cellule infiammatorie della placca ateromasica. La ricchezza in cellule infiammatorie nella placca ateromasica a scapito delle cellule muscolari lisce, provenienti dalla media arteriosa, è caratteristica tipica della placca ateromasica instabile. Uno studio recente, condotto presso l'Università degli Studi di Padova[53], ha in effetti messo in luce che la presenza di LDL piccole e dense si correla ad un significativo aumento del numero di macrofagi nella placca carotidea di pazienti sottoposti ad intervento di endoarterectomia carotidea: dato clinicamente rilevante è che i pazienti con LDL piccole e dense (ed un maggior numero di macrofagi nella placca carotidea) avevano mostrato un maggior numero di eventi cerebrovascolari ischemici prima dell'intervento di endoarterectomia, a dispetto di livelli di colesterolo totale e LDL pressoché nella norma.

Ridotti livelli di colesterolo nelle lipoproteine ad elevata densità e processo aterosclerotico

Una correlazione inversa tra livelli di colesterolo HDL e rischio di malattia cardiovascolare è ampiamente documentata in letteratura[54,55]. Tale associazione risulta indipendente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare lipidici e non. L'analisi combinata di 4 studi americani prospettici ha messo in luce come per ogni decremento di 1 mg/dl di colesterolo HDL il rischio di malattia cardiovascolare aumenti del 3% nelle donne e del 2% negli uomini[54]. Inoltre, elevati livelli di colesterolo HDL proteggono contro il rischio di eventi cardiovascolari sia nello studio di Framingham[55] che nel PROCAM Study[56], anche in presenza di livelli di colesterolo LDL >160 mg/dl.

Molteplici effetti ateroprotettivi sono stati attribuiti e dimostrati nei confronti delle HDL nell'arco degli ultimi 20 anni, alcuni dei quali sinergici tra loro. Tra i più importanti: 1) il ruolo centrale delle HDL nel processo di trasporto inverso del colesterolo dalle cellule periferiche (ad esempio macrofagi nella placca aterosclerotica) al fegato[57]; 2) la capacità delle HDL di proteggere contro lo stress ossidativo, che comprende non solo la protezione delle LDL dalle modificazioni ossidative, ma la protezione contro i danni cellulari provocati dalle stesse LDL ossidate[58,59]; 3) gli effetti antinfiammatori delle HDL sui monociti e più in generale sulla componente cellulare della parete vasale[60]; 4) la capacità delle HDL di influenzare positivamente la vasodilatazione arteriosa tramite la loro azione di prolungamento sull'emivita plasmatica della prostaciclina[61]; 5) la capacità delle HDL di ridurre l'aggregazione piastrinica[62]; 6) la capacità delle HDL di ridurre la produzione di molecole di adesione da parte dell'endotelio (molecole di adesione cellulare vascolare e intercellulare, selectina-E) e diminuire il reclutamento di cellule infiammatorie all'interno della parete arteriosa[63,64].

In presenza di obesità viscerale la concentrazione di colesterolo HDL è ridotta e, di conseguenza, vi è una diminuita capacità di contrastare l'accumulo di colesterolo nei macrofagi e la formazione di cellule schiumose, una ridotta capacità di prevenire l'ossidazione delle LDL piccole e dense, e una diminuita inibizione dell'espressione (pro-aterogena) da parte dell'endotelio di molecole di adesione con un accelerato reclutamento di cellule infiammatorie all'interno della parete arteriosa. Nel complesso, i meccanismi testé menzionati rendono ragione dell'accelerata formazione nei pazienti con obesità addominale e insulino-resistenza di placche

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

ateromasiche dalle caratteristiche morfologiche e cellulari tipiche delle placche aterosclerotiche instabili: ricco "core" lipidico e abbondanza di cellule infiammatorie.

Approccio terapeutico nella prevenzione del rischio cardiovascolare

L'obesità viscerale e la presenza, sovente ad essa associata, di insulino-resistenza giocano un ruolo chiave nella genesi delle alterazioni dell'assetto lipidico considerate nei precedenti paragrafi. Appare quindi appropriato e clinicamente utile, nella correzione della dislipidemia dei pazienti insulino-resistenti, la modificazione dello stile di vita mediante l'introduzione di appropriate norme dietetiche e l'incremento dell'attività fisica come raccomandato dall'American Diabetes Association[65] e dal NCEP-ATP III[66]. Spesso, tuttavia, in tali pazienti è necessario l'intervento farmacologico al fine di correggere le anomalie lipidiche[67]. Si rende quindi necessario un approccio terapeutico specifico per la dislipidemia. Le opzioni farmacologiche nella terapia delle alterazioni lipidiche qualitative (LDL dense e piccole) e quantitative (ipertrigliceridemia e basso colesterolo HDL) riscontrate nell'obesità viscerale comprendono le statine, i fibrati ed i farmaci insulino-sensibilizzanti in monoterapia od in associazione tra loro. Più recentemente si è reso disponibile un nuovo approccio terapeutico che, attraverso la modulazione del sistema recettoriale dei cannabinoidi endogeni, è in grado di contribuire in modo significativo alla correzione delle alterazioni fenotipiche lipidiche del paziente con obesità addominale, agendo alla sorgente fisiopatologica del problema: l'eccesso di tessuto adiposo viscerale[68]. Le prospettive di utilizzo di rimonabant nella correzione dell'assetto lipidico saranno brevemente trattate nei paragrafi seguenti.

Statine

L'uso degli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, enzima chiave nella sintesi epatica del colesterolo, rappresenta l'approccio terapeutico di scelta nei pazienti con ipercolesterolemia ed elevati livelli di colesterolo LDL. Recentemente è tuttavia emerso con chiarezza che l'utilizzo delle statine migliora anche altre componenti lipidiche tipicamente alterate nei pazienti con obesità viscerale. Le statine riducono la produzione di apo B nel fegato e la sintesi delle VLDL, aumentando nel contempo il catabolismo delle LDL con meccanismo recettore-mediato. In media, il trattamento con statine riduce il colesterolo LDL del 20-50%, i TG del 10-40%, aumentando il colesterolo HDL del 5-12% e tali effetti appaiono riscontrabili sia nei pazienti con obesità addominale e diabete di tipo 2 che nei pazienti non diabetici iperlipidemici. Le statine sono infatti comunemente utilizzate nella prevenzione degli eventi cardiovascolari dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Sia in prevenzione primaria, con lo West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), l'Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), il Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) e l'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)[69], che in prevenzione secondaria con numerosi trial clinici (Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S], Cholesterol and Recurrent Events [CARE], Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study, Heart Protection Study [HPS], ecc.)[69], il beneficio dell'utilizzo delle statine nei pazienti con insulino-resistenza/obesità addominale e diabete di tipo 2 è stato inequivocabile.

Vi sono dati convincenti che suggeriscono come le statine abbiano un effetto benefico sulle proprietà fisico-chimiche delle lipoproteine oltreché sui loro livelli plasmatici, con riduzione delle LDL ossidate, piccole e dense e diminuzione dei livelli delle VLDL e delle IDL, normalmente aumentate nell'obesità viscerale. La presenza e la portata di tali effetti dipendono dalla statina usata e dal suo dosaggio, suggerendo come tale effetto possa essere un "effetto-classe" delle statine[69]. La riduzione dell'attività della lipasi epatica, enzima chiave nella modulazione delle dimensioni e densità delle LDL, osservata in corso di terapia con alcune statine, pare essere alla base di tale effetto[70]. La ridotta rimozione degli esteri del colesterolo dalle HDL alle VLDL è probabilmente un meccanismo addizionale responsabile di tale effetto.

Fibrati

Di tale classe di farmaci ipolipemizzanti sono attualmente in uso clinico il fenofibrato, il bezafibrato e il gemfibrozil. L'effetto dei fibrati sui lipidi plasmatici è molteplice se si considera il fenotipo lipidico aterogeno: in particolare il loro uso è associato ad una riduzione dei livelli di VLDL, VLDL "remnants", IDL e, sia pure in misura ridotta rispetto alle statine, delle LDL[71]. Questo effetto è riscontrabile sia in condizioni di digiuno sia in fase postprandiale. Infine, i fibrati sono i farmaci attualmente in uso clinico più efficaci nell'aumentare il colesterolo HDL[71].

Il loro meccanismo d'azione risiede nella loro capacità di mimare la struttura e gli effetti biologici degli FFA: in tal modo i fibrati si legano a specifici fattori di trascrizione nucleare denominati "peroxisome proliferator-activated receptors" (PPAR)[72]. I PPAR sono fattori di trascrizione nucleare che una volta attivati dal legame con il ligando (ad esempio i fibrati) a livello citoplasmatico, migrano nel nucleo della cellula dove si legano a specifiche sequenze genetiche situate nella regione regolatoria dell'espressione di svariati geni, portando all'attivazione o alla repressione del gene stesso[72]. I fibrati modulano alcuni geni chiave nel metabolismo lipidico e, in particolare, nel metabolismo: 1) delle lipoproteine ricche in TG, gene della lipoproteinlipasi e di apo C-III; 2) degli acidi grassi, geni degli enzimi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

preposti alla β-ossidazione, gene dell'acil-coenzima A-sintasi, ecc.; 3) delle HDL, geni di apo A-I, apo A-II, gene per ABCA1 "transporter", ecc.

L'azione dei fibrati sul metabolismo lipidico fa sì che essi esercitino un effetto significativo sia sulle anomalie quantitative lipidiche, che sulle alterazioni chimico-fisiche delle lipoproteine (dimensione e densità ad esempio). Tale azione modulatrice sull'assetto lipidico dipende, in parte, dal fenotipo lipidico di partenza sul quale si esercita l'azione dei fibrati. Le anomalie lipidiche presenti nell'obesità viscerale costituiscono il terreno ideale per l'azione dei fibrati[73]. Infatti, la loro azione ipotrigliceridemizzante si manifesta in particolar modo nei pazienti ipertrigliceridemici con riduzioni anche del 50% dei TG basali; l'aumento del colesterolo HDL, usualmente nel range del 10-30%, appare più marcato (+30-50% dei valori basali) nei pazienti con bassi livelli di colesterolo HDL basali (<40 mg/dl)[74], caratteristica tipica dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica. I fibrati rappresentano il trattamento d'elezione dei bassi livelli di colesterolo HDL.

In aggiunta alla loro azione sui livelli di VLDL, LDL (in misura minore) e HDL circolanti, i fibrati sono molto efficaci nel modificare la qualità delle lipoproteine. Di particolare rilevanza nell'insulino-resistenza è la loro capacità di ridurre significativamente i livelli di LDL piccole e dense[71,73] aumentando le dimensioni e riducendo la densità delle LDL: il risultato di tale cambiamento chimico-fisico delle LDL è una loro ridotta ossidabilità e un migliorato catabolismo delle LDL recettore-mediato. Il fenofibrato appare il più attivo in tal senso, con riduzioni della concentrazione di LDL dense anche del 50% particolarmente in soggetti caratterizzati dal fenotipo lipidico aterogeno. Per la prevenzione della malattia coronarica, in tali pazienti appare molto rilevante anche l'effetto dei fibrati sul metabolismo lipidico postprandiale, con una significativa accelerazione del catabolismo sia dei chilomicroni che delle VLDL che, infine, dei loro "remnants"[71].

Insulino-sensibilizzanti: tiazolidinedioni e biguanidi

I tiazolidinedioni, rosiglitazone e pioglitazone *in primis*, rappresentano una nuova classe di farmaci insulino-sensibilizzanti con effetti sul metabolismo lipidico[75]. Anche questa classe di farmaci agisce sui PPAR (differenti tuttavia dai PPAR stimolati dai fibrati) con un effetto importante sulla distribuzione del tessuto adiposo, promuovendo la mobilizzazione e ridistribuzione del tessuto adiposo viscerale[75]. In pazienti insulino-resistenti (diabetici di tipo 2) il trattamento con rosiglitazone ha portato ad un significativo aumento del colesterolo HDL e ad un aumento delle dimensioni delle LDL con riduzione delle LDL piccole, dense ed aterogene[75]. I livelli di colesterolo LDL non si sono modificati significativamente. La terapia di associazione con rosiglitazone ed atorvastatina, tuttavia, ha prodotto una significativa riduzione dei TG e del colesterolo LDL con un significativo aumento del colesterolo HDL e una riduzione delle LDL piccole e dense[76]. Tale miglioramento complessivo dell'assetto lipidico mette in luce l'importanza di una terapia di associazione farmacologica per agire simultaneamente sulle anomalie quantitative e qualitative dell'assetto lipidico proprio dell'insulino-resistenza. Interessante, infine, appare il differente effetto di rosiglitazone e pioglitazone sui livelli plasmatici dei TG: nonostante ambedue riducano le concentrazioni plasmatiche degli FFA, solo pioglitazone appare ridurre significativamente i livelli di TG in pazienti affetti da insulino-resistenza[74].

Un'altra classe di farmaci insulino-sensibilizzanti è rappresentata dalle biguanidi e, in particolare, dalla metformina. Una recente rassegna[77] ha raccolto i risultati di 41 studi coinvolgenti un totale di 3074 pazienti con insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2. Sono stati valutati gli effetti di metformina sulla pressione arteriosa e sull'assetto lipidico. Il trattamento con metformina ha prodotto un incremento non significativo del colesterolo HDL (+0.5 mg/dl vs basale, in media), mentre vi è stata una riduzione significativa dei TG (-13 mg/dl vs basale), del colesterolo totale (-10 mg/dl) ed LDL (-8.5 mg/dl). Il dato interessante, tuttavia, è emerso quando tali dati sono stati aggiustati statisticamente in base al controllo glicemico raggiunto da questi pazienti in corso di terapia con metformina: solo l'effetto su colesterolo totale e LDL è rimasto significativo. Questo indica che metformina non pare avere un effetto "intrinseco" sui livelli plasmatici di TG e sul colesterolo HDL, ma questo dipende in realtà dal grado di controllo glicemico raggiunto. Tra i farmaci insulino-sensibilizzanti, i tiazolidinedioni, rosiglitazone e pioglitazone appaiono quindi essere più efficaci nel miglioramento complessivo delle alterazioni lipidiche associate ad insulino-resistenza.

Bloccanti il recettore di tipo 1 per gli endocannabinoidi: rimonabant

Il rimonabant è un bloccante selettivo del recettore di tipo 1 per gli endocannabinoidi (CB1). Gli studi del programma RIO (Rimonabant in Obesity), RIO-Europe[78], RIO-Lipids[79], RIO-North America[80] e RIO-Diabetes[81], hanno messo in luce l'efficacia di rimonabant nel ridurre il peso corporeo, con una significativa riduzione del tessuto adiposo viscerale, e nel migliorare complessivamente i fattori di rischio cardiometabolici presenti nel paziente sovrappeso/obeso. Lo studio RIO-Lipids[79] ha, in modo specifico, esaminato gli effetti del blocco selettivo dei recettori CB1 sul profilo lipidico e sull'adiponectina, un'importante adipocitochina coinvolta nella regolazione dell'insulino-sensibilità e nel metabolismo lipidico, specialmente del colesterolo HDL, in pazienti sovrappeso/obesi dislipidemici ad elevato rischio cardiovascolare.

Nei pazienti arruolati nel RIO-Lipids trattati per 1 anno, rimonabant 20 mg ha ridotto, rispetto al placebo,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

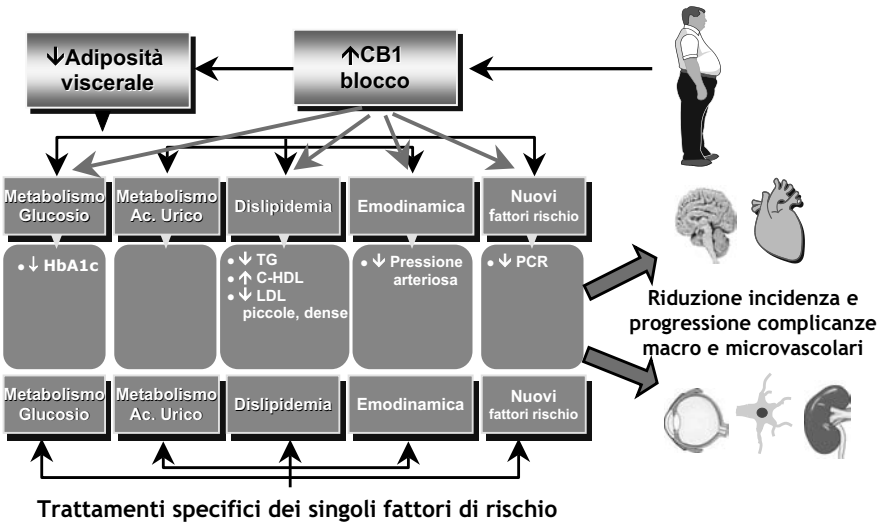

Figura 2. *Trattamento dei fattori di rischio cardiometabolico nel paziente con obesità viscerale e insulino-resistenza. CB1 = recettore di tipo 1 per gli endocannabinoidi; C-HDL = colesterolo nelle lipoproteine ad elevata densità; HbA1c = emoglobina glicosilata; LDL = lipoproteine a bassa densità; PCR = proteina C-reattiva; TG = trigliceridi.*

il peso corporeo di 5.4 kg, la circonferenza addominale (indice di adiposità viscerale) di 4.7 cm, i TG plasmatici del 12.4% ed incrementato significativamente il colesterolo HDL di un effettivo 8.1% in più rispetto al placebo ($p < 0.001$ per tutti i risultati). Vi è stata inoltre una significativa riduzione della percentuale di LDL piccole e dense con un netto miglioramento dell'aterogenicità del profilo lipidico dei pazienti trattati.

Dal momento che è plausibile ipotizzare l'utilizzo di rimonabant per ridurre il rischio cardiovascolare nei diabetici in associazione alla terapia ipolipemizzante standard con statine, è rilevante notare che una sottoanalisi condotta sull'insieme di tutti i pazienti in trattamento con statine inclusi nei 4 studi RIO ha dimostrato che i benefici su colesterolo HDL, TG e dimensione delle LDL erano simili sia in presenza che in assenza di terapia concomitante con statine.

Oltre al controllo lipidico e glicemico, il RIO-Lipids ha mostrato che rimonabant aumenta significativamente i livelli di adiponectina (+46% vs placebo). Questo dato conferma i dati preclinici negli animali e può spiegare in parte sia il miglioramento dell'insulino-sensibilità osservato negli studi RIO che il miglioramento del controllo glicemico documentato nel RIO-Diabetes[81].

I dati degli studi RIO suggeriscono che, almeno in parte, l'effetto di rimonabant sui parametri lipidici possa essere indipendente dal calo ponderale in corso di terapia.

Il blocco dei recettori CB1 del sistema degli endocannabinoidi, riducendo l'eccesso di tessuto adiposo viscerale, fornisce un approccio innovativo e complementare agli attuali protocolli farmacologici mirati ai singoli fattori di rischio cardiovascolare, ponendo le basi per un contributo clinico significativo alla correzione del "cluster" di alterazioni cardiometaboliche, che rappresentano la roccaforte dell'elevato rischio cardiovascolare nei pazienti con obesità addominale, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2 (Figura 2).

Riassunto

L'accumulo di grasso viscerale rappresenta un fattore di rischio di malattia cardiovascolare. La dislipidemia che tipicamente si associa all'obesità viscerale è caratterizzata da 1) aumento della concentrazione plasmatica di trigliceridi; 2) presenza di lipoproteine a bassa densità in prevalenza più piccole e dense del normale, marcatamente aterogene; 3) bassi livelli di colesterolo nelle lipoproteine ad elevata densità. Tale fenotipo lipidico è sovente associato a placche ateromasiche instabili e ad un marcato aumento dei marker di infiammazione. Le opzioni farmacologiche nella terapia delle alterazioni lipidiche qualitative e quantitative riscontrate nell'obesità viscerale, comprendono le statine, i fibrati ed i farmaci insulino-sensibilizzanti in monoterapia o non di rado in associazione tra loro. Il blocco dei recettori di tipo 1 del sistema degli endocannabinoidi, riducendo l'eccesso di tessuto adiposo viscerale, fornisce un approccio innovativo e complementare agli attuali protocolli farmacologici mirati alla correzione del profilo lipidico nell'obesità viscerale, ponendo le basi per un contributo clinico significativo al miglioramento complessivo del "cluster" di alterazioni cardiometaboliche, che rappresentano la roccaforte dell'elevato rischio cardiovascolare nei pazienti con obesità viscerale, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2.

Parole chiave: Colesterolo HDL; Dislipidemia; Malattia cardiovascolare; Obesità viscerale; Rimonabant.

Bibliografia

1. Fujimoto WY, Kahn SE, Brunzell JD. Metabolic basis for coronary artery disease risk in central obesity and glucose intolerance. In: Yamamoto A, ed. Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease, The Second Symposium Proceedings. Tokyo: Churchill Livingstone, 1994: 189-92.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-62.
3. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 2004; 109: 551-6.
4. Brunzell JD. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. In: Eckel R, ed. Obesity: mechanisms and clinical management. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 378-98.
5. Banerji MA, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE. Does intra-abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin-resistant or insulin-sensitive? Diabetes 1995; 44: 141-6.
6. Fujimoto WY, Abbate SL, Kahn SE, Hokanson JE, Brunzell JD. The visceral adiposity syndrome in Japanese-American men. Obes Res 1994; 2: 364-71.
7. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. Int J Obes 1990; 14: 293-302.
8. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK. Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. Diabetes 1986; 35: 411-5.
9. Laws A, Hoen HM, Selby JV, Saad MF, Haffner SM, Howard BV. Differences in insulin suppression on free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status. Relation to plasma triglyceride and apolipoprotein B concentrations. Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 64-71.
10. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-α in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995; 95: 2409-15.
11. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001; 7: 941-6.
12. Fisher FA, Ginsberg HN. Complexity in the secretory pathway: the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. J Biol Chem 2002; 277: 17377-80.
13. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Circulation 2002; 106: 2137-42.
14. Tan CE, Forster L, Caslake MJ, et al. Relations between plasma lipids and postheparin plasma lipases and VLDL and LDL subfractions in normolipemic men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1839-48.
15. Zambon A, Austin MA, Brown BG, Hokanson JE, Brunzell JD. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1993; 13: 147-53.
16. Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. Curr Mol Med 2005; 5: 297-308.
17. Brunzell J, Deeb S. Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency, and hepatic lipase deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Vale D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 2789-816.
18. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. J Lipid Res 2003; 44: 1279-86.
19. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3542-56.
20. Morton RE, Zilversmit DB. Purification and characterization of lipid transfer protein(s) from human lipoprotein-deficient plasma. J Lipid Res 1982; 23: 1058-67.
21. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest 1993; 92: 141-6.
22. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. Diabetologia 2003, 46: 733-49.
23. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000; 106: 453-8.
24. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. Atherosclerosis 1999; 145: 227-38.
25. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. J Lipid Res 2001; 42: 2007-14.
26. Chang LB, Hopkins GJ, Barter PJ. Particle size distribution of high density lipoproteins as a function of plasma triglyceride concentration in human subjects. Atherosclerosis 1985; 56: 61-70.
27. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Verges B. Inefficiency of insulin therapy to correct apolipoprotein A-I metabolic abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis 2000; 152: 229-37.
28. Pietzsch J, Julius U, Nitzsche S, Hanefeld M. In vivo evidence for increased apolipoprotein A-I catabolism in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes 1998; 47: 1928-34.
29. Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. J Clin Invest 1999; 103: 1191-9.
30. Newnham HH, Barter PJ. Synergistic effects of lipid transfers and hepatic lipase in the formation of very small high-density lipoproteins during incubation of human plasma. Biochem Biophys Acta 1990; 1044: 57-64.
31. Clay MA, Newnham HH, Barter PJ. Hepatic lipase promotes a loss of apolipoprotein A-I from triglyceride-enriched human high density lipoproteins during incubation in vitro. Arterioscler Thromb 1991; 11: 415-22.
32. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990; 82: 495-506.
33. Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes. Clin Genet 1994; 46: 64-70.
34. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-9.
35. Yu KC, Mamo JC. Chylomicron-remnant-induced foam cell formation and cytotoxicity: a possible mechanism of cell death in atherosclerosis. Clin Sci (Lond) 2000; 98: 183-92.
36. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. Circulation 1996; 276: 882-8.
37. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 2520-5.
38. Krauss RM. Relationship of intermediate and low-density lipoprotein subspecies to the risk of coronary artery disease. Am Heart J 1987; 113 (2 Pt 2): 578-82.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

39. Watts GF, Mandalia S, Brunt JN, Slavin BM, Coltart DJ, Lewis B. Independent associations between plasma lipoprotein subfraction levels and the course of coronary artery disease in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). Metabolism 1993; 42: 1461-7.
40. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, Liu C, Selzer RH, Krauss RM. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. Circulation 1997; 95: 2022-6.
41. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. Circulation 2001; 104: 2295-9.
42. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al, for the DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Circulation 2003; 107: 1733-7.
43. Hogikyan RV, Galecki AT, Pitt B, Halter JB, Greene DA, Supiano MA. Specific impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with type 2 diabetes independent of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1946-52.
44. Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, et al. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. Circulation 2000; 102: 716-21.
45. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E Atherogenic, dense low-density lipoproteins: pathophysiology and new therapeutic approaches. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl A): A24-A30.
46. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. Atherosclerosis 1996; 124: 261-71.
47. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. J Lipid Res 1998; 39: 1263-73.
48. Chait A, Wight TN. Interaction of native and modified low-density lipoproteins with extracellular matrix. Curr Opin Lipidol 2000; 11: 457-63.
49. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. Atherosclerosis 1992; 93: 189-99.
50. De Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 1991; 11: 298-306.
51. Dimitriadis E, Griffin M, Collins P, Johnson A, Owens D, Tomkin GH. Lipoprotein composition in NIDDM: effects of dietary oleic acid on the composition, oxidisability and function of low and high density lipoproteins. Diabetologia 1996; 39: 667-76.
52. Scheffer PG, Bakker SJ, Popp-Snijders C, Heine RJ, Schutgens RB, Teerlink T. Composition of LDL as determinant of its susceptibility to in vitro oxidation in patients with well-controlled type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 459-66.
53. Faggin E, Zambon A, Puato M, et al. Association between the 514CÆT polymorphism of the hepatic lipase gene promoter and unstable carotid plaque in patients with severe carotid artery stenosis. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1059-66.
54. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation 1989; 79: 8-15.
55. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. Arteriosclerosis 1988; 8: 737-41.
56. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis 1996; 124 (Suppl): S11-S20.
57. Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 13-27.
58. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. Curr Opin Lipidol 2000; 11: 383-8.
59. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407: 233-41.
60. Charo IF. Monocyte-endothelial cell interactions. Curr Opin Lipidol 1992; 3: 335-43.
61. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. Circulation 1994; 89: 2525-32.
62. Lerch PG, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo. Thromb Haemost 1998; 80: 316-20.
63. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1987-94.
64. Calabresi L, Gomaraschi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 656-61.
65. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 2002; 25: 148-98.
66. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
67. Betteridge DJ. Diabetic dyslipidemia: implications for vascular risk. In: Betteridge DJ, ed. Lipids: current perspectives. London: Martin Dunitz, 1996: 135-58.
68. Despres JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease. J Endocrinol Invest 2006; 29 (Suppl 3): 77-82.
69. Xydakis AM, Ballantyne CM. Management of metabolic syndrome: statins. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33: 509-23.
70. Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Hepatic lipase as a focal point for the development and treatment of coronary artery disease. J Investig Med 2001; 49: 112-8.
71. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspective. Atherosclerosis 2003; 171: 1-13.
72. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation 1998; 98: 2088-93.
73. Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 763-72.
74. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson PP. The effects of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.132.194 Sat, 27 Apr 2024, 16:08:42

oral anti-hyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2004; 6: 133-56.
75. Nakamura T, Funahashi T, Yamashita S, et al. Thiazolidinedione derivative improves fat distribution and multiple risk factors in subjects with visceral fat accumulation - double-blind placebo-controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2001; 54: 181-90.
76. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR, Brunzell JD, for the Rosiglitazone Study 108 Investigators. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002; 90: 947-52.
77. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. J Intern Med 2004; 256: 1-14.
78. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005; 365: 1389-97.
79. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353: 2121-34.
80. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North America Study Group. Effects of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 761-75.
81. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. Lancet 2006; 368: 1660-72.