

FATTORI DI PROTEZIONE

IPERALFALIPOPROTEINEMIA E OLTRE: LE HDL SONO PROTETTIVE?

Hyperalphalipoproteinemia and beyond: are HDLs protective?

**ANTONINA GIAMMANCO, ANGELO BALDASSARE CEFALÙ,
DAVIDE NOTO, MAURIZIO AVERNA**

*Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna
e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE), Università degli Studi di Palermo*

SUMMARY

Hyperalphalipoproteinemia (HALP) is a lipid disorder characterized by elevated plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels above the 90th percentile of the distribution of HDL-C values in the general population (1). Primary forms of HALP include mutations in the genes coding for cholesteryl ester transfer protein (*CETP*), hepatic lipase (*LIPC*) and apolipoprotein C-3 (*APOC3*) (1). Secondary non-genetic factors such as drugs (i.e. oral estrogens, thiazides, corticosteroids), pregnancy, alcohol intake, kidney diseases (i.e. nephrotic syndrome), liver disease (i.e. primary biliary cirrhosis) might induce HDL increase (2). The pathogenic mechanisms of secondary HALP are not well characterized yet and it's still unknown if an increased production or a reduced catabolism of HDL are the cause of this lipid condition (3). Furthermore, there is evidence that HDL-C is inversely correlated with cardiovascular risk (CV) but recent studies have shown that in patients at high CV risk the HDL-C atheroprotective effect is still controversial. In this review we will first describe the physiological properties of HDLs; we will briefly focus on the primary and secondary forms of HALP and finally we will appraise the evidence for a role of HDL-C in cardiovascular diseases and strategies which might improve HDL metabolism and function.

Key words: HALP, HDL-C, cardiovascular risk, Mendelian randomization studies, GWAS.

Indirizzo per la corrispondenza

Antonina Giammanco, MD, PhD
Dipartimento di Promozione della Salute,
Materno-Infantile, di Medicina Interna
e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro"
(ProMISE), Università degli Studi di Palermo
E-mail: agiamman@gmail.com

Introduzione

L'iperalfalipoproteinemia (HALP) è un disordine eterogeneo del metabolismo lipoproteico caratterizzato da livelli plasmatici di colesterolo HDL (HDL-C) >90° percentile della distribuzione nella popolazione generale (1) associata o meno ad evidenti manifestazioni cliniche ed alla predisposizione ad aterosclerosi coronari-

ca prematura (4). I livelli plasmatici di colesterolo totale possono essere aumentati, mentre quelli di VLDL e colesterolo LDL sono nel range di normalità o ridotti. Per livelli di HDL-C >80 e <100 mg/dl la HALP è classificata come moderata e per livelli di HDL-C >100 mg/dl come severa (5). Le forme primitive di HALP hanno una trasmissione autosomica co-dominante e sono causate da mutazioni in geni candidati noti oppure in altri geni non identificati (HALP primitiva “orfana”). Cause note di HALP primitiva includono mutazioni nei geni codificanti per la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (*CETP*), per la lipasi epatica (*LIPC*) e per l'apolipoproteina C3 (*APOC3*) (1). Le forme monogeniche, tuttavia, spiegano solo il 40-60% di HALP (6). Fattori non genetici, quali stile di vita (attività fisica, alimentazione, abitudine all'alcol ed al fumo di sigaretta), gravidanza, farmaci, malattie epatiche e renali, possono influenzare il metabolismo delle HDL (7). Di tali forme secondarie di HALP tuttavia i meccanismi patogenetici non sono ancora ben caratterizzati ed è ancora poco chiaro se alla base di questo disordine lipidico vi sia un'aumentata produzione oppure un ridotto catabolismo delle HDL (3). All'espressione fenotipica sia delle forme primitive che secondarie di HALP potrebbe contribuire l'effetto poligenico di varianti identificate con studi GWAS (8).

Ampi studi prospettici sono tutti in accordo nel sottolineare che la concentrazione plasmatica di HDL-C sia significativamente ed inversamente correlata all'incidenza di malattia coronarica (9, 10). Tuttavia, studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato che bassi livelli di HDL-C geneticamente determinati non sono associati ad aumentato rischio CV suggerendo che bassi livelli di HDL-C non sono, di per sé, un fattore causale di ma-

lattia cardiovascolare su base aterosclerotica (10, 11). Inoltre, studi epidemiologici suggerirebbero una curva di associazione a U tra livelli di HDL-C ed eventi cardiovascolari, sottolineando che livelli molto elevati di HDL-C sono associati ad un rischio CV aumentato, correlato probabilmente ad alterazioni qualitative delle HDL che le renderebbero disfunzionanti (12, 13). In questo senso vanno i recenti dati di randomizzazione mendeliana che indicano che alcune caratteristiche qualitative delle HDL (dimensioni, distribuzione delle particelle e contenuto di colesterolo) sono associate al rischio di CAD ma non i livelli (14). Molto rilevante sembra anche la funzione delle HDL nel trasporto inverso del colesterolo (RCT) (15), il processo per cui il colesterolo in eccesso è rimosso dai tessuti periferici, inclusa la parete vascolare, e trasportato al fegato per l'escrezione. Accanto alla loro maggiore funzione nel

Elenco degli argomenti trattati

- L'iperalfalipoproteinemia (HALP) è un disordine eterogeneo del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli plasmatici di colesterolo HDL (HDL-C) >90° percentile della distribuzione nella popolazione generale, associata o meno ad evidenti manifestazioni cliniche e alla predisposizione ad aterosclerosi coronarica prematura.
- Esistono forme primitive monogeniche di HALP e forme secondarie. Recentemente, studi GWAS hanno suggerito una correlazione tra livelli plasmatici di HDL ed un'eredità poligenica, che potrebbe contribuire a livelli plasmatici estremamente alti di HDL.
- Il meccanismo patogenetico dell'HALP secondaria non è ancora ben chiaro.
- Vi è evidenza che il colesterolo HDL sia inversamente correlato al rischio cardiovascolare, ma studi recenti hanno mostrato controversie sull'effetto cardioprotettivo.
- Farmaci che aumentano i livelli di HDL-C, tra cui la niacina e gli inibitori di CETP, si sono rivelati fallimentari nella riduzione del rischio CV.

RCT, le HDL svolgono una serie di azioni antinfiammatorie che possono prevenire la disfunzione endoteliale (16), che è considerata una dei principali eventi nell'aterogenesi (17).

Tuttavia, al fine di valutare la relazione tra HDL e rischio CV nella HALP sono necessarie ulteriori studi sulla funzione delle HDL.

La complessità del metabolismo delle HDL rappresenta ancora una sfida e l'ulteriore acquisizione di conoscenze potrà incentivare lo sviluppo di nuovi farmaci capaci di modificare i livelli plasmatici di HDL e modificare il rischio CV.

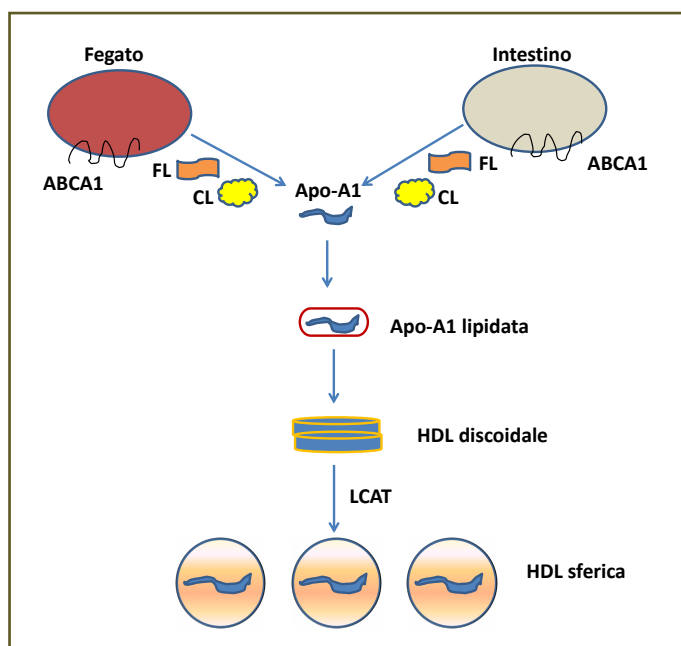


Figura 1 - Rappresentazione schematica della biogenesi delle HDL. La prima tappa della biogenesi comincia con la secrezione di Apo-A1 dal fegato e dall'intestino. L'Apo-A1 povera di lipidi interagisce con ABCA1 e progressivamente acquisisce fosfolipidi (FL) e colesterolo libero (CL) dalle cellule. L'Apo-A1 lipidata è gradualmente convertita in particelle discoidali composte da colesterolo non esterificato. Infine, l'enzima lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) esterifica il CL e le HDL discoidali vengono convertite in particelle HDL sferiche contenenti Apo-A1 o Apo-E o Apo-A4.

Adattata da Zannis V.I. et al. HDL Biogenesis, remodeling and catabolism. Handbook of Experimental Pharmacology (2015); 224(1):53-111.

Fisiologia e proprietà delle HDL

Nel corso degli ultimi anni sono stati fatti importanti progressi nella conoscenza della struttura, delle funzioni e del metabolismo delle HDL. Le HDL sono caratterizzate da un'eterogenea sotto-popolazione di particelle lipoproteiche, che vanno incontro a processi di rimodellamento e di trasformazione attraverso diversi enzimi plasmatici e fattori di trascrizione. Le HDL sono composte da proteine (apolipoproteine) e lipidi, inclusi fosfolipidi, colesterolo libero ed esteri del colesterolo, organizzati in micelle sferiche (18). Le HDL sono divise principalmente in due sottofrazioni maggiori: HDL₂, larghe e ricche di lipidi, e HDL₃, piccole e ricche in proteine (18). Le principali apolipoproteine associate alle HDL sono l'apolipoproteina AI (apoA-I), costituita da 243 amminoacidi (18) rappresenta la principale apolipoproteina strutturale delle HDL, e l'apoA-II, composta da 154 amminoacidi (18). La biogenesi delle HDL inizia nel fegato e nell'intestino attraverso la secrezione di Apo-A1, povera di lipidi, che successivamente interagisce con il trasportatore ABCA1 sulla superficie degli epatociti e degli enterociti acquisendo progressivamente fosfolipidi (FL) e colesterolo libero (CL) dalle cellule. In questo processo, l'apoA-I lipidata è successivamente convertita in particelle discoidali nascenti (prebeta HDL) composte da colesterolo non esterificato, che va incontro ad esterificazione tramite l'enzima lecitina/colesterolo aciltransferasi (LCAT). Alla fine, le HDL prebeta sono convertite in particelle HDL sferoidali caratterizzate da un core di esteri di colesterolo contenente ApoA-I o ApoE o ApoA-IV (Figura 1). Le particelle di HDL sono coinvolte nel meccanismo di RCT, in cui il colesterolo acquisito dalle HDL mature è trasferito alle lipoproteine contenenti apoB tramite la proteina CETP, per essere successiva-

mente captata dal fegato attraverso il recettore delle LDL (19). Attraverso questo meccanismo le HDL esplicano il loro ruolo anti-aterosclerotico, agendo anche come antiossidanti, antinfiammatorie ed anti-trombotiche, grazie alle proteine cargo (20). Nel RCT, l'apoA-I acquisisce il carico di colesterolo proveniente dai macrofagi attraverso ABCA1 (ATP-binding cassette transporter member-1). Le HDL diventano mature acquisendo colesterolo dalle cellule schiumose in un processo mediato dal trasportatore ABCG1. Il colesterolo libero è poi esterificato dalla LCAT che contribuisce a costituire le HDL mature e sfe-

riche caratterizzate da un core di esteri di colesterolo (21). Infine, le HDL vengono captate dal fegato tramite SR-B1 (Scavenger receptor class B type-1), che rimuove selettivamente il colesterolo dalle lipoproteine senza alcuna degradazione delle particelle di HDL (22). Alla fine del processo i remnants di fosfolipidi e proteine possono essere ritrovati nel fegato (21) (Figura 2). È stato dimostrato che la capacità di efflusso del colesterolo HDL è inversamente correlato alle malattie cardiovascolari aterosclerotiche (22-25), grazie anche al ruolo delle HDL nell'inibizione dell'ossidazione delle LDL e della trombosi. È stata inol-

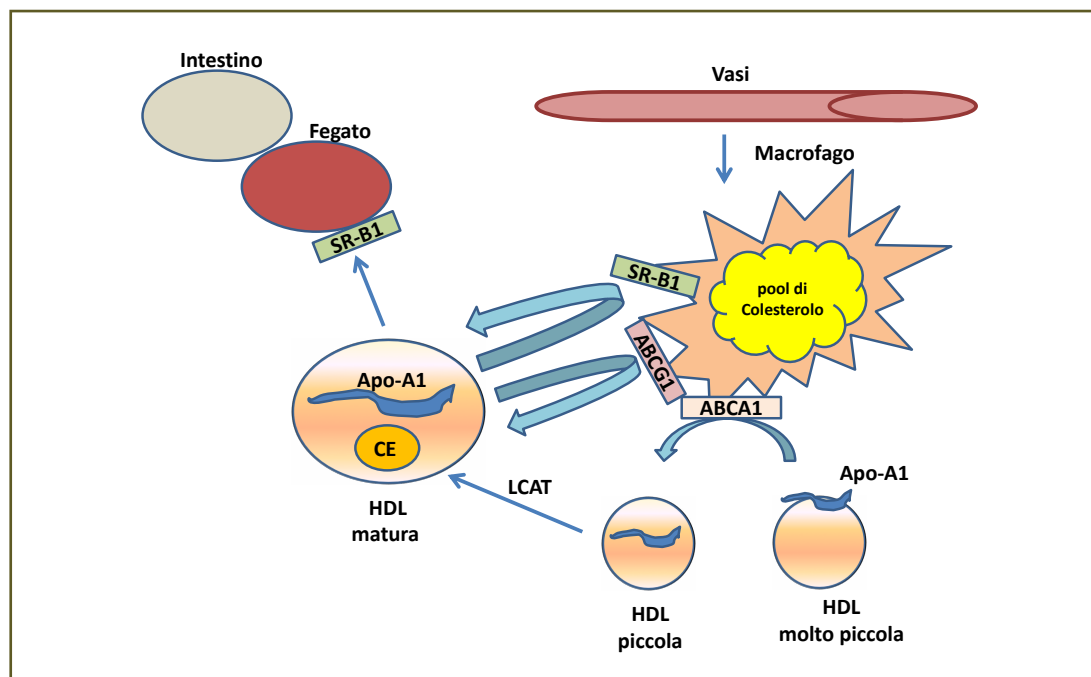


Figura 2 - Rappresentazione schematica del meccanismo di trasporto inverso del colesterolo (RCT). Nel processo di RCT, l'ApoA-I riceve il colesterolo dalle cellule schiumose (macrofagi) attraverso il trasportatore ATP-binding cassette transporter member 1 (ABCA1), che induce le HDL a diventare mature con un meccanismo mediato dal trasportatore ABCG1. L'enzima Lecitin:Cholesterol Acyl-Transferase (LCAT) esterifica il colesterolo libero (CL) contribuendo così a formare HDL sferiche e mature, costituite da un core di esteri di colesterolo (CE). Le HDL mature si legano al recettore scavenger receptor class B type-1 (SR-B1) nel fegato e vengono rimosse selettivamente dal circolo ematico.

Adattata da Brewer H.B.Jr. et al. *Metabolismo delle lipoproteine ad alta densità (cap.IV)*: Ballantyne C.M. *Mecanismi di base in Clinical Lipidology II Ed. A Companion to Braunwald's Heart Disease – Edizione Italiana a cura di Catapano AL, Manzato E., Averna M.*

tre documentata una funzione delle HDL nel regolare il metabolismo del glucosio (26), nella promozione della riparazione endoteliale e dell'angiogenesi (25). Rimane ancora poco chiaro quale componente o sotto-frazione delle HDL eserciti queste funzioni dal momento che le HDL includono parecchie sottopopolazioni di particelle che sono continuamente modificate da diversi fattori metabolici (25) ed è stato difficile finora determinarne le specifiche particelle di HDL coinvolte (25).

Cause secondarie di HALP

Stile di vita

Consumo di alcol: i livelli plasmatici di HDL aumentano per inibizione di CETP (27); il consumo moderato di alcol (40 g/die), indipendentemente dal tipo di bevanda, stimola il RCT e la esterificazione di colesterolo nel plasma (27). Non è chiaro se l'incremento di HDL-C associato al consumo di alcol sia cardioprotettivo (27).

Attività fisica: è associata ad aumentati livelli plasmatici di HDL-C, in quanto aumenta l'attività di LPL e LCAT e riduce quella di HL e CETP, componenti del RCT (28)

Perdita di peso: una metanalisi ha mostrato che i livelli di HDL-C aumentano di 0,35 mg/dl /kg soprattutto in condizioni di riduzione ponderale stabile (28).

Fattori dietetici: una dieta ricca di acidi grassi omega 3 - acido eicosapentenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) - può aumentare i livelli plasmatici di HDL-C del 1-3% (29).

Fattori genere-dipendenti

Donne ed estrogeni: gli estrogeni agiscono nel fegato aumentando la sintesi di ApoAI e riducendo l'attività di LPL (che è coinvolta nel catabolismo delle HDL) e di conseguenza potenzia la prima tappa della biogenesi delle HDL (2).

Altre condizioni

Gravidanza: durante la gravidanza, soprattutto durante il secondo e terzo trimestre, il profilo lipidico - colesterolo totale, HDL-C, trigliceridi, LDL-C) e la lipoproteina (a) - tende ad aumentare per promuovere l'accumulo di depositi lipidici da mobilitare successivamente come riserva energetica (2). L'attività di CETP è aumentata nel corso dell'ultimo trimestre e si correla con l'aumento di HDL-C e trigliceridi (2). L'attività di LPL è ridotta e determina sia un incremento di VLDL che dell'esposizione a CETP (2).

Malattie epatiche e renali: l'HALP secondaria può svilupparsi in condizioni di malattia epatica (come cirrosi biliare primitiva) e glomerulonefrite cronica con sindrome nefritica. Il fegato ed il rene rappresentano i siti principali per il catabolismo delle HDL (30); nel rene, in condizioni fisiologiche, le HDL sono riassorbite attraverso i recettori della cubulina nei tubuli prossimali. Quando entrambi questi tessuti hanno una funzione compromessa, le HDL si accumulano nel circolo ematico e non possono essere catabolizzate (30).

Farmaci: farmaci antinfiammatori (FANS, corticosteroidi, DMARDs come metotrexate o sulfasalazina), somministrazione di contraccettivi a lungo termine e ipolipemizzanti (statine, fibrati) aumentano sia la quantità che la funzione delle HDL. I corticosteroidi inducono la secrezione di HDL nascenti aumentando l'espressione del gene APOA-I negli epatociti ed inibendo l'attività di CETP (31). I contraccettivi ormonali basati su estrogeni aumentano le HDL (32); questo effetto è antagonizzato da farmaci a base di progestinici (come levonorgestrel), che esercitano una proprietà androgenetica riducendo la sintesi di ApoAI ed aumentando l'attività di LPL. D'altra parte, il clormadinone acetato, un

progesterinico con proprietà anti-androgenetiche, aumenta il rapporto HDL/LDL e non antagonizza l'effetto estrogenico sul metabolismo lipidico (32).

Cause primitive di HALP

L'epidemiologia genetica dell'HALP è per lo più basata su studi eseguiti in Giappone, un Paese con la più alta prevalenza di HALP primitiva monogenica causata da mutazioni del gene *CETP* (deficit di CETP). Infatti, questo disordine monogenico è responsabile di HALP moderata e severa rispettivamente nel 60% e 31%, (3). Il deficit di CETP è molto meno frequente nelle popolazioni caucasiche (33). Molto meno frequentemente la HALP monogenica è causata da mutazioni del gene *LIPC* (deficit di lipasi epatica) (34) e del gene *APOC3* (deficit di ApoC3) (35). La *Tabella 1* riassume le caratteristiche biochimiche e l'effetto sulla malattia cardiovascolare delle principali forme monogeniche di HALP.

Altri geni possono essere coinvolti nella patogenesi di HALP moderata/severa monogenica. Tra questi emergono nuovi geni candidati (*SR-B1* e *LIPG*) (1).

Cause poligeniche di iperalfalipoproteinemia

Studi di Genome Wide Association Studies - GWAS - hanno suggerito un contributo poligenico sui livelli plasmatici di HDL e (8). Thompson e coll. hanno studiato il contributo sui livelli di HDL di 9 polimorfismi del gene *CETP* in 2.553 soggetti caucasici e afro-americani (36). Considerato l'effetto cumulativo di ogni variante sui livelli di HDL-C, l'incremento stimato dei livelli di HDL-C è di circa il 30%, e non sufficiente a spiegare gli elevati livelli di HDL osservati nell'HALP (36). Queste ed altre osservazioni hanno suggerito che altri geni possono essere coinvolti nella patogenesi dell'HALP. Boes e coll. hanno analizzato i geni candidati coinvolti nel metabolismo delle HDL (37) ed indicato *CETP*, *LPL*, *ABCA1* ed il cluster *APOA1C3A4A5* come i più rappresentativi insieme a *GALNT2* (2). In aggiunta, altri geni (*LIPC*, *LCAT*, *APOA1*, *APOC3*, *APOA4*, *APOE*, *SR-B1* e *PON1*) sono stati studiati da Weissglass-Volkov et al. ed è stato riportato che modulano il metabolismo del colesterolo HDL (38). Polimorfismi nel promotore del gene *LIPC* agiscono

Tabella 1 - Caratteristiche biochimiche ed effetto sulla malattia cardiovascolare delle principali forme monogeniche di HALP.

Difetto genico	HDL-C	LDL-C	Sottoclassi di HDL		ApoA-I, Apo-C3, Apo-E	Apo-B	Attività enzimatica	Malattia cardiovascolare	Rif. bibliografico
CETP	↑↑↑↑	↓↓	HDL grandi	↑preβ-HDL	↑↑	Normale o ↓	Assente/ridotta	Effetto neutro	Matsuura F et al. J Clin Invest 2006; 116: 1435-1442
LIPC	↑↑	-	HDL grandi	↑remnants	-	-	Assente/ridotta	↑	Hegele RA et al. Biochem Biophys Res Commun 1991; 179: 78-84
APO-C3	↑↑	-	-	-	-	-	Assente/ridotta	-	von Eckardstein A et al. J Clin Invest 1991; 87: 1724-1731

CETP: gene codificante per la proteina di trasferimento degli esteri di colesterolo; LIPC: gene codificante per la lipasi epatica; APOC3: gene codificante per l'apolipoproteina C3; HDL-C: colesterolo HDL; LDL-C: colesterolo LDL; Apo-A1: Apolipoproteina A1; Apo-B: Apolipoproteina B; Apo-C3: Apolipoproteina C3; Apo-E: Apolipoproteina E.

come modificatori dei livelli di HDL-C, inducendo un modesto incremento di HDL. Inoltre, Aouizerat BE e coll. hanno considerato il contributo del gene *PLTP* sui livelli plasmatici di HDL (39). Oates C. et al. hanno identificato nuovi polimorfismi in 8 geni candidati non riportati in precedenza per essere associati al metabolismo delle HDL. Questi geni sono: *UGT1A3*, *PLLP*, *PLEKHH1*, *ANK2*, *DIS3L*, *ACACB* e *LRP4* (40). Diversi polimorfismi del gene *CETP* e di *TaqIB* (che rappresenta un polimorfismo del primo introne del gene *CETP*) sono stati identificati ed associati a livelli plasmatici elevati di HDL, così come una ridotta attività di CETP è stata individuata in studi effettuati su popolazioni (41). Non è ancora ben chiaro in che modo *TaqIB* possa influenzare l'espressione di *CETP* (2). Un'altra metanalisi ha mostrato che tre genotipi di *CETP* (*TaqIB*, I405V, -629C>A) correlano con una lieve riduzione dell'attività di CETP, un minimo incremento di HDL ed un'associazione inversa con la malattia coronarica (42). Klerkx AHM e coll. hanno analizzato l'associazione tra *TaqIB* e quattro polimorfismi strettamente collegati (-2708→A, +784CCC→A, -971G→A e -629C→A) e hanno applicato un metodo per predire gli effetti dell'aplotipo in termini di concentrazione di CETP e livelli plasmatici di HDL-C (43): l'allele -629 ha mostrato un effetto significativo sulla riduzione di CETP e le varianti -2708 e -971 potrebbero giocare un ruolo sulle concentrazioni di CETP (43). Diversi studi (Framingham Offspring, Veterans Affairs HDL-C Intervention Trial e WOSCOPS) hanno confermato l'associazione dell'allele B2 di *CETP* con un basso rischio cardiovascolare nel sesso maschile (44-46). Inoltre, nello studio AtheroGene, che ha valutato 1211 pazienti affetti da malattia coronarica in follow-up, è stata dimostrata l'associazione dell'allele A della variante

-629 del gene *CETP* con una ridotta mortalità cardiovascolare (47). L'effetto degli aplotipi nei geni *CETP* e *LIPC* sono stati valutati in studi di popolazione (44): l'aplotipo H2_{CETP} è stato associato ad un effetto cardioprotettivo; gli aplotipi H5_{CETP} e H6_{LIPC} sono stati associati ad aumentato rischio CV (44). Un altro studio condotto ad Hainan (Cina del Sud) ha recentemente mostrato una correlazione tra polimorfismi del gene *CETP* e longevità: *TaqIB* e I405V sono stati combinati ed analizzati in un gruppo di centenari ed è stato trovato che gli alleli B1 e V contribuiscono ad un ruolo protettivo sulla longevità in questa coorte di soggetti (48).

Sebbene siano stati scoperti diversi geni associati al metabolismo delle HDL, allo stato attuale solo una piccola percentuale di questa variabilità genetica può essere spiegata ed il loro effetto sul fenotipo delle HDL dovrebbe essere ulteriormente approfondito e probabilmente correlato a fattori ambientali (49, 50). Non appena saranno identificate ulteriori varianti genetiche, sarà possibile predire, attraverso uno score di rischio allelico, i soggetti ad alto rischio CV e le possibili strategie di prevenzione (51).

HDL e rischio cardiovascolare

Diversi studi, successivi allo studio Framingham che originariamente descrisse la relazione tra HDL-C e malattia coronarica, hanno documentato le funzioni delle HDL in termini di protezione contro le malattie cardiovascolari (23, 52), ma nonostante ciò, recentemente, alcune scoperte controverse, supportate da studi di randomizzazione mendeliana, hanno suggerito che soggetti con elevati livelli plasmatici di HDL hanno mostrato un aumentato rischio di malattia coronarica (CAD) (10). Infatti, uno studio descritto da Voight. et

al. ha indicato che l'analisi di 14 SNPs e alcune varianti del gene *LIPG* associati ad elevato HDL-C non riducono il rischio CV (53). Un altro studio di randomizzazione mendeliana (11) ha analizzato 54.500 soggetti e si è concluso senza alcuna significativa correlazione tra incremento di HDL-C e CAD. Questo concetto è anche supportato dalla valutazione che interventi terapeutici basati sull'aumento di HDL-C abbiano fallito nella riduzione degli outcomes cardiovascolari (23). Uno dei maggiori problemi riguardanti la relazione tra HALP primitiva e malattia cardiovascolare è se livelli molto elevati di HDL-C siano ateroprotettivi o no. Le cause della controversia sono basate su dati ottenuti in studi su modelli animali di deficit di *CETP*. L'espressione e la sovraespressione di *CETP* nel modello murino, che naturalmente non esprime *CETP*, è aterogenica in presenza di difetti del recettore LDL e di ipercolesterolemia, mentre è anti-aterogenico in presenza di HDL alterate nel contenuto. L'inibizione quasi completa (95%) di *CETP* nel coniglio è responsabile di un incremento dei livelli di HDL-C (circa il 90%), una condizione che mima la HALP umana primitiva che si associa ad un effetto antiaterogenico (54). In modelli murini, knock-out per il gene *SR-BI*, l'aumento di HDL-C che ne deriva è invece associato ad aterosclerosi accelerata (55). In sintesi, in modelli animali, puntando su diversi geni coinvolti nel metabolismo delle HDL, è possibile produrre un incremento di HDL-C, che può indurre effetti aterogeni o ateroprotettivi in base allo scenario metabolico ed in relazione al ruolo che i diversi geni svolgono in uno specifico meccanismo biochimico. Nell'uomo, l'HALP dovuta a deficit di *CETP* rappresenta finora l'unico setting in cui la relazione tra elevato HDL-C e malattia cardiovascolare è stata studiata. In Giappone pazienti con deficit

di *CETP* e livelli di HDL-C >80 mg/dl non sembrano essere protetti contro le malattie cardiovascolari (56). Apo-AI e livelli plasmatici elevati di HDL-C non correlano con un rischio CV ridotto, così come la variante *LIPG* che incrementa HDL-C (55). Un'ipotesi recente ha indotto a pensare ad un processo di RCT disfunzionale che potrebbe aumentare i livelli plasmatici di HDL-colesterolo libero.

Questo processo, che regola la biodisponibilità di colesterolo libero, potrebbe esercitare proprietà pro-aterogene e potenzialmente tossiche in diversi tessuti, inclusa la parete vascolare incrementando così il rischio di aterosclerosi (56). L'efflusso del colesterolo è alterato in pazienti obesi con sindrome metabolica (57): la perdita di peso così come la riduzione di altri fattori di rischio CV, come l'ipertensione e l'indice HOMA-IR, dovrebbero essere considerati un'importante strategia terapeutica a fronte di un alterato processo di RCT (57). Diversi studi hanno mostrato che diversi meccanismi basati sull'aumento di HDL-C, che potenziano l'efflusso e l'esterificazione del colesterolo, non sono certamente anti-aterogenici (56). Allo stato attuale, solo la tappa *SR-BI* del processo RCT sembra essere protettiva contro l'aterosclerosi, riducendo i livelli plasmatici di HDL-C (56). I più recenti studi di coorte prospettici hanno dimostrato che nell'ambito dell'intero intervallo dei livelli plasmatici di HDL-C, non c'è una correlazione lineare tra HDL-C e mortalità per eventi CV (58). Il paradosso dell'alta mortalità osservata in soggetti con livelli estremamente elevati di HDL-C è stata testata da Madsen CM et al. nello studio Copenhagen City Heart e nello studio Copenhagen General Population, che rappresentano due studi prospettici basati su popolazioni che riflettono la possibile associazione di varianti genetiche sia con

concentrazioni elevate di HDL-C che con elevato rischio CV (59, 60). La distribuzione di HDL-C su una scala continua è stata correlata al rischio di mortalità per tutte le cause in 52268 uomini e 64240 donne ed è stata osservata un'associazione a forma di U tra livelli plasmatici di HDL-C e mortalità per eventi CV in entrambi i generi, sebbene il rischio di altre cause di mortalità fosse stata meno pronunciata negli uomini (59). La più bassa frequenza di rischio CV è stata osservata per valori di HDL-C di circa 58 mg/dl negli uomini e 77 mg/dl nelle donne; non è stata evidenziata ulteriore protezione cardiovascolare per valori di HDL-C più alti di questo cut-off (59). Una possibile spiegazione è la presenza di varianti geniche nei geni *CETP*, *ABCA1*, *LIPC* e *SCARB1* che correlano ad elevato HDL-C e aumentato rischio CV (58). Altre ipotesi si basano sulla presenza di particelle di HDL anomale in soggetti con livelli estremamente elevati di HDL-C (59) oppure la presenza di alcune differenze nei fattori di rischio che potrebbero essere associate sia a livelli elevati di HDL-C che alla mortalità (59). Inoltre, si potrebbe supporre che al di sopra di questo intervallo di livelli plasmatici, le HDL cambiano la loro forma diventando più larghe di dimensioni e di conseguenza potrebbero rimanere intrappolate nell'intima della parete vasale promuovendo così il deposito di colesterolo e la progressione dell'aterosclerosi (60). Nello studio CANHEART, Ko et al. hanno mostrato una correlazione inversa tra HDL-C ed eventi CV, ma non è stata rilevata ulteriore riduzione di rischio per valori di HDL-C >90 mg/dl (61): le HDL possono rappresentare un "fattore di confondimento piuttosto che un fattore di rischio indipendente e modificabile" (61). In una metanalisi derivata da studi clinici basati su statine, Boekholtd e coll. hanno dimostrato che solo l'incremento di Apo-

AI era inversamente correlato a basso rischio CV (62). Questi risultati sono stati confermati da altri studi condotti da Bowe et al., che hanno mostrato un aumento di malattie CV per valori di HDL-C >90° percentile (63) e da Ridker et al. nello studio JUPITER, che hanno evidenziato come nei pazienti trattati con rosuvastatina 20 mg le HDL-C non sono un fattore predittivo del rischio CV residuo (64, 65).

Farmaci che aumentano HDL-C

Statine-Niacina-Fibrati

Il concetto che incrementare il colesterolo HDL possa essere vantaggioso in termini di riduzione del rischio CV è stato preso in considerazione per decenni come importante strategia per lo sviluppo di nuovi farmaci. Tra i farmaci che indirettamente inducono un incremento di HDL-C, la niacina è stata considerata, nell'era prestatine, il farmaco principale per aumentare HDL-C accanto ai suoi effetti sulla riduzione di trigliceridemia e LDL-C, anche se diversi studi clinici hanno fallito nel dimostrarne i benefici in termini di *endpoint* cardiovascolari. La *Tabella 2* riporta una visione schematica dei principali studi clinici sulla niacina ed il loro effetto su HDL-C e sul rischio CV. Franceschini G et al. hanno confrontato niacina a lento-rilascio e fenofibrato in un gruppo di 66 soggetti con dislipidemia, 24 con basso HDL-C (<40 mg/dl) e 42 con livelli normali di HDL-C (40-59 mg/dl), che hanno ricevuto per 6 settimane fenofibrato (160 mg/d) o niacina a lento rilascio (0,5 g/d per 3 settimane, poi 1 g/d) con 4 settimane di wash-out tra i trattamenti. In questo studio, entrambi, fenofibrato e niacina, hanno mostrato simili risultati nell'aumentare i livelli plasmatici di HDL-C, ma hanno modificato diversamente la distribuzione delle dimensioni delle particelle di HDL (66).

Tabella 2 - Principali studi clinici basati su niacina e loro effetti su HDL-C e rischio CV.

Studio clinico	Descrizione	Effetto su HDL-C e outcomes CV	Riferimenti bibliografici
AIM-HIGH	3414 soggetti sono stati trattati con niacina o placebo "on top" al trattamento statinico ad alta efficacia	Il braccio di trattamento con niacina ha mostrato un modesto ma significativo aumento di HDL-C (25% vs 12%) ma nessun beneficio in termini di <i>outcome</i> CV. Lo studio è stato interrotto in anticipo per mancata efficacia	Boden WE et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011; 365: 2255-2267
HPS2-THRIVE	25673 soggetti affetti da malattie CV sono stati randomizzati per ricevere niacina a rilascio prolungato + laropirant (per ridurre l'effetto collaterale di flushing indotto dalla niacina) o placebo entrambi "on top" alla terapia statinica	Dopo un <i>follow up</i> medio di 3,9 anni, il gruppo trattato con niacina ha mostrato un modesto ma significativo aumento di HDL-C (6 mg/dl), ma nessuna differenza nell'incidenza di eventi CV	HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014; 317: 203-212
Niacin Study Group	Maschi affetti da sindrome metabolica (obesi, ipertrigliceridemicici, non-diabetici) e bassi livelli di HDL-C hanno ricevuto niacina per 8 settimane	Riduzione di LDL-C e colesterolo totale associate a riduzione di infiammazione, adesione cellulare e <i>biomarker</i> di proliferazione. Non variazioni significative degli eventi CV	Adiels M, Chapman MJ et al. Niacin Study Group Niacin action in the atherogenic mixed dyslipidemia of metabolic syndrome: insights from metabolic biomarker profiling and network analysis. J Clin Lipidol. 2018; 12: 810-821
Coronary Drug Project (CDP)	8341 maschi dopo infarto miocardico trattati con niacina o clofibrato vs placebo	Incremento di HDL-C, riduzione di LDL-C e TG. Non variazioni significative degli eventi CV	Canner PL et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am. Coll. Cardiol. 1986; 86: 1245-1255
ARBITER-2	167 pazienti con malattia coronarica sono stati trattati con niacina a rilascio prolungato 1 g/die vs. placebo "on top" a terapia statinica stabile	Aumento di HDL-C del 21%. Progressione di cIMT nel gruppo trattato con niacina	Taylor AJ, et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. Circulation (2004); 110: 3512-3517
ARBITER-6	208 pazienti (≥ 30 anni) con CAD o equivalente di rischio CAD sono stati trattati con niacina a rilascio prolungato vs. ezetimibe "on top" alla terapia statinica	Aumento di HDL-C nel gruppo Niacina a rilascio prolungato; ridotta incidenza di eventi CV del 5% nel gruppo trattato con Niacina a rilascio prolungato vs 1% nel gruppo trattato con Ezetimibe	Taylor AJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med. 2009; 361: 2113-2122.

Studio clinico	Descrizione	Effetto su HDL-C e outcomes CV	Riferimenti bibliografici
AFREGS	143 pazienti (<76 anni) con basso HDL-C e malattia coronarica sono stati trattati con Niacina 0.25-3 g gemfibrozil 1.2 g colestiramina 2 g vs placebo	Aumento di HDL-C del 36%; riduzione del 13.7% di eventi CV combinati. Dati non significativi	Whitney EJ, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. <i>Ann Intern Med.</i> 2005; 142: 95-104
CLAS	162 maschi dopo CABG trattati con Niacina 3-12 g/die + colestipolo 30 g/die vs. placebo	Aumento di HDL-C del 31%; riduzione di CT del 15-20% e riduzione di LDL-C del 43%; regressione aterosclerosi nel 16,2% dei pazienti a 2 anni e del 17,9% a 4 anni, confrontati con 2,4% e 6,4%, rispettivamente nel gruppo placebo	Blankenhorn DH, et al: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. <i>JAMA.</i> 1987; 257: 3233-3240
Stockholm trial	558 pazienti dopo IM, età <70 trattati con Clofibrato 2x1 g + niacina 3x1 g vs placebo	Riduzione di CT del 26%; riduzione di TG del 30 %; riduzione di Infarto miocardico non fatale del 50%	Carlson LA, et al. Atherosclerosis. Reduction of myocardial reinfarction by the combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. <i>Atherosclerosis.</i> 1977; 28: 81-86
HATS	160 pazienti con CAD e basso HDL-C distribuiti in 4 braccia e trattati con: Gruppo A: simvastatin 10-20 mg/d + niacina 2-4 g/d; GruppoB: antiossidante; Gruppo C: simvastatina + niacina + antiossidante; Gruppo D: placebo	Riduzione di LDL-C del 42%; incremento di HDL-C del 26%; regressione di stenosi coronarica severa del 0,4% vs placebo; riduzione di eventi CV del 88% (morte coronarica, IM o stroke, o rivascolarizzazione)	Brown BG, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. <i>N Engl J Med.</i> 2001; 345: 1583-1589

AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes); HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 - Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events); CDP (Coronary Drug Project); ARBITER-2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol); ARBITER-6 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-6-HDL); AFREGS (Armed Forces Regression Study); CLAS (The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study); HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study).

cIMT: spessore medio-intimale carotideo; CABG: Coronary Artery Bypass Graft surgery; CT: Colesterolo totale; TG: Trigliceridi; HDL-C: HDL-Colesterolo; LDL-C: LDL-Colesterolo; CAD: Coronary Artery Disease - malattia coronarica; IM: Infarto miocardico.

I fibrati sono stati utilizzati per anni per aumentare HDL-C ed il loro effetto è stato valutato in diversi studi clinici (i più importanti sono: FIELD - Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; VA-HIT - Veterans Administration HDL Intervention Trial and the HHS - Helsinki Heart Study), che hanno fallito nel dimostrare una significativa

riduzione del rischio CV a fronte dell'incremento di HDL-C. Le statine hanno mostrato un effetto importante nell'aumento di HDL-C e diversi studi clinici ne hanno confermato questa proprietà. Tra questi, lo studio VOYAGER ha valutato il ruolo di rosuvastatina (5-40 mg), atorvastatina (10-80 mg) e simvastatina (10-80 mg) nell'aumento di HDL-C e nella riduzione di LDL-C.

Inibitori di CETP

Gli inibitori di CETP sono stati proposti nel corso degli anni per aumentare i livelli plasmatici di HDL, ma non sono stati registrati benefici nella prevenzione CV e gli studi clinici hanno fallito nel provarne il loro ipotetico effetto positivo (67). È stato suggerito che l'inibizione di CETP avrebbe potuto bloccare il trasferimento di CE dalle HDL alle LDL/VLDL attraverso il fegato, causando conseguentemente l'accumulo di CE nelle HDL e riducendo nello stesso tempo la loro capacità di rimuovere il colesterolo dalle cellule (68). La correlazione tra CETP e aterosclerosi è stata incoerente dal momento che alcuni studi avevano promosso un ruolo antiaterogeno, alcuni altri sono stati neutrali e diversi studi ne hanno indicato un ruolo pro-aterogeno (69). Questi risultati non univoci sono stati parzialmente attribuiti all'utilizzo di diverse metodiche usate per misurare l'attività e/o massa di CETP (69). Nello studio Copenhagen City Heart è stato dimostrato che due polimorfismi di CETP si correlano a ridotto rischio CV e longevità (69). Gli studi clinici con torcetrapib, un inibitore di CETP che aumenta i livelli plasmatici di HDL-C e ApoAI, hanno mostrato sia un effetto neutro sull'aterosclerosi (studio RADIANCE) sia un aumento della mortalità cardiovascolare (studio ILLUMINATE); quest'ultimo è stato sospeso 18 mesi prima per incrementati eventi fatali di natura cardiovascolare (69). Un'analisi post-hoc dello studio ILLUMINATE ha mostrato che, dal momento che i soggetti trattati con torcetrapib avevano riportato una normale o aumentata capacità di efflusso di colesterolo dalle cellule, probabilmente le cause di morti cardiovascolari potrebbe essere stata da correlare ad effetti *off-target* dell'inibitore di CETP indipendente dalla sua funzione princi-

pale (69). Recentemente l'inibitore di CETP dalcetrapib è stato valutato in uno studio condotto su pazienti ospedalizzati per sindrome coronarica (Dal-ACUTE): sebbene sia stato dimostrato un aumento del 30% di HDL-C, il CEC era aumentato solo in minima parte (70); il secondo studio su dalcetrapib era uno studio di fase 3 controllato da placebo (Dal-OUTCOMES) in pazienti affetti da recente sindrome coronarica acuta (70): 15.871 soggetti sono stati valutati e trattati con dalcetrapib o placebo on top alla terapia statinica. Sebbene i livelli di HDL-C siano aumentati più di quanto osservato con la niacina, gli outcomes CV non erano migliorati (70). Un altro inibitore di CETP, Anacetrapib, è stato valutato in termini di efficacia e tollerabilità nello studio DEFINE, dove soggetti ad alto rischio CV erano randomizzati per ricevere anacetrapib o placebo: dopo 76 settimane il HDL-C era aumentato del 140% e il LDL-C ridotto del 36% nel braccio di anacetrapib, il farmaco era stato sicuro e ben tollerato ma non sono stati ottenuti risultati coerenti in termini di rischio CV (70). Due ampi studi clinici su anacetrapib (studio REVEAL) ed evacetrapib (studio ACCELERATE) hanno dimostrato che entrambi i farmaci aumentano l'efflusso di colesterolo, ma allo stato attuale non ci sono evidenze forti sulla riduzione del rischio CV (71). Inoltre, nel 2014 una metanalisi basata su studi clinici su niacina, fibrati ed inibitori di CETP non ha mostrato alcuna riduzione della mortalità CV (69). Ad oggi l'unico vantaggio dell'inibizione di CETP è stata testata nella prevenzione della schistosomiasi epatica fatale (72). In base a questi studi si dovrebbe affermare pertanto che non ci sono dati coerenti sul ruolo di CETP valutato in studi clinici randomizzati-controllati e la variabilità dei parametri lipidici dei soggetti trattati

con inibitori di CETP, insieme agli sfavorevoli outcomes riportati, non ha permesso ad oggi di trovare un farmaco capace di ridurre il rischio CV (71).

Glossario

ABCA1: ATP-binding cassette transporter member-1

apoA-I: apolipoproteina A-I

apoA-II: apolipoproteina A-II

apoA-IV: apolipoproteina A-IV

apo C-III: apolipoproteina C-III

ApoE: apolipoproteina E

CAD: Coronary Artery Disease - Malattia arteriosa coronarica

CEC: capacità di efflusso del colesterolo HDL

CL: colesterolo libero

CETP: cholesteryl ester transfer protein - Proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo

DHA: acido docosaesaenoico

DMARDs: Disease modifying antirheumatic drugs - Farmaci antireumatici che modificano la malattia

EL: Endothelial Lipase - Lipasi endoteliale

EPA: acido eicosapentenoico

FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei

FL: fosfolipidi

GWAS: Genome Wide Association Studies - studi di associazione sull'intero genoma

HALP: iperalfalipoproteinemia

HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol - Colesterolo delle lipoproteine ad alta densità

HL: Hepatic Lipase - Lipasi epatica

HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance - è un indice utilizzato per valutare l'insulino resistenza basato su un modello omeostatico matematico che considera le concentrazioni sieriche di glucosio e insulina a digiuno.

LCAT: Lecitin-colesterolo acil-transferasi

LDL: Low Density Lipoproteins - Lipoproteine a bassa densità

LIPC: Lipasi C

LPL: Lipasi lipoproteica

PLTP: Phospholipid Transfer Protein - Proteina di trasferimento di fosfolipidi

RCT: Reverse Cholesterol Transport - Trasporto inverso del colesterolo

Remnants: lipoproteine "a densità intermedia" della degradazione delle altre particelle lipoproteiche

SR-B1: Scavenger receptor class B type-1

VLDL: Very Low Density Lipoproteins - Lipoproteine a densità molto bassa

Nuovi farmaci per aumentare il HDL-C

Studi clinici stanno valutando il ruolo di nuovi targets per studiare la cardioprotezione incrementando specifiche sottoclassi di HDL oppure migliorando le funzioni delle HDL (73).

L'oligonucleotide antisense (ASO) è una nuova strategia per inibire CETP attraverso la degradazione del mRNA di CETP e può rappresentare un modo alternativo per aumentare HDL-C (74).

Terapie basate su HDL ricostituite (rHDL) che includono una molecola che mimetizza le HDL (CER-001), un derivato di apoAI (CLS112) e un LCAT umano ricombinante (ACP-501) insieme agli anticorpi anti-apoAI (anti-ApoAI IgG) potrebbero rappresentare la base per lo sviluppo di targets concentrati sull'incremento della sottoclasse HDL3 (funzionalmente superiori alle HDL2) oppure basati sul miglioramento delle funzioni di HDL piuttosto che aumentare necessariamente il HDL-C che è stato già testato senza alcun risultato incoraggiante (73).

Conclusioni

In sintesi, l'HALP è un disordine eterogeneo i cui meccanismi patogenetici sono ancora in corso di caratterizzazione. Le controversie sul ruolo protettivo delle HDL nel rischio CV sono state valutate nel corso degli anni, parecchi studi hanno mostrato che diversi meccanismi basati sull'aumento di HDL-C, potenziando sia l'efflusso che l'esterificazione di colesterolo, non sono con certezza anti-aterogene. Sono stati caratterizzati diversi geni correlati al metabolismo delle HDL e allo stato attuale è chiaro che uno stesso incremento di HDL-C possa indurre effetti proaterogeni o ateroprotettivi in base allo scenario

metabolico ed al ruolo che diversi geni giocano in una specifica via metabolica. Sarebbero necessari nuovi saggi funzionali per misurare la qualità delle HDL in una

modalità validata, riproducibile ed economicamente vantaggiosa, per comprenderne meglio gli effetti sull'aterosclerosi e sul rischio CV.

Questionario di auto-apprendimento

1) L'iperalfalipoproteinemia:

- È un difetto monogenico del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli di HDL-C >90° percentile della popolazione generale.
- È un difetto del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli di HDL-C >90° percentile della popolazione generale. Può essere monogenico, poligenico o causato da fattori secondari.
- È un difetto del metabolismo lipidico caratterizzato da incrementati livelli plasmatici di colesterolo totale.

2) Le HDL:

- Sono divise in due sottofrazioni maggiori: HDL2, larghe e ricche di lipidi, e HDL3, piccole e ricche in proteine.
- Sono costituite da particelle lipidiche discoidali.
- Sono costituite da particelle lipidiche sferiche.

3) La forma monogenica più frequente di HALP è:

- Deficit del gene codificante per la Lipasi epatica (HL).
- Deficit di APO-CIII.
- Deficit di CETP.

4) Nel Copenaghen City Heart Study, in cui la distribuzione di HDL-C su una scala continua è stata correlata

al rischio di mortalità per tutte le cause:

- È stata osservata un'associazione a forma di U tra livelli plasmatici di HDL-C e mortalità per eventi CV in entrambi i generi;
- La più bassa frequenza di rischio CV è stata osservata per valori di HDL-C attorno a 58 mg/dl (1,5 mmol/L) negli uomini e 77 mg/dl (2,0 mmol/L) nelle donne;
- a + b

5) Gli inibitori di CETP:

- Si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare.
- Non hanno indotto benefici e gli studi clinici hanno fallito nel provarne il loro ipotetico effetto positivo.
- si correlano ad aumentato rischio cardiovascolare.

6) Tra i nuovi farmaci in fase di sperimentazione clinica per aumentare HDL-C vi sono:

- Oligonucleotidi antisense (ASO), HDL ricostituite (rHDL), LCAT umano ricombinante (ACP-501) e anticorpi anti-apoAI (anti-ApoAI IgG).
- Acido bempedoico.
- Niacina e fenofibrato.

*Risposte corrette:
1b; 2a; 3c; 4c; 5b; 6a*

RIASSUNTO

L'iperalfalipoproteinemia (HALP) è un disordine del metabolismo lipoproteico caratterizzato da elevati livelli plasmatici di colesterolo HDL, superiori al 90° percentile della distribuzione dei valori di HDL-C nella popolazione generale. Forme primitive di HALP includono mutazioni nei geni codificanti per la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (*CETP*), la lipasi epatica (*LIPC*) e l'apolipoproteina C-III (*APOC3*). Fattori secondari non genetici come farmaci (ad es. estrogeni, tiazidi, corticosteroidi), gravidanza, assunzione di alcol, patologie renali (ad es. la sindrome nefrosica) ed epatiche (ad es. la cirrosi biliare primitiva) possono indurre incremento di HDL-C. I meccanismi patogenetici dell'HALP secondaria non sono stati ancora ben caratterizzati e non si sa se la causa di questo disordine lipidico sia un'augmentata produzione oppure un ridotto catabolismo delle HDL. Inoltre, vi è una certa evidenza che il HDL-C sia inversamente correlato al rischio CV, ma studi recenti hanno mostrato che in pazienti ad alto rischio CV, l'effetto ateroprotettivo del HDL-C è ancora controverso. In questa rassegna, abbiamo descritto inizialmente le proprietà fisiologiche delle HDL; abbiamo poi concentrato brevemente l'attenzione sulle forme primitive e secondarie di HALP ed infine abbiamo valutato il ruolo del HDL-C nelle malattie CV e le nuove conoscenze che potrebbero migliorare le strategie per intervenire nel metabolismo delle HDL.

Parole chiave: HALP, HDL-C, rischio cardiovascolare, studi di randomizzazione mendeliana, GWAS.

Bibliografia

1. Tall AR, Breslow JL, Rubin EM. Genetic disorders affecting plasma high density lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol. II. 8th ed. New York, McGraw Hill 2915-2936.
2. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. Clin Chim Acta. 2016; 454: 143-185.
3. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. Atherosclerosis. 2003; 168: 195-211.
4. Yamashita S, Maruyama T, Hirano K, Sakai N, et al. Molecular mechanisms, lipoprotein abnormalities and atherogenicity of hyperalphalipoproteinemia. Atherosclerosis. 2000; 152: 271-285.
5. Nagano M, Yumashita S, Hirano K, et al. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. J Atheroscler. Thromb. 2004; 11: 110-121.
6. Qasim A, Rader DJ. Human genetics of variation in high-density lipoprotein cholesterol. Curr. Atheroscler. Rep. 2006; 8: 198-205.
7. de Backer G, de Bacquer D, Kornitzer M. Epidemiological aspects of high density lipoprotein cholesterol. Atherosclerosis. 1998; 137: (Suppl.): S1-S6.
8. Motazacker MM, Peter J, Treskes M, et al. Evidence of a polygenic origin of extreme high-density lipoprotein cholesterol levels. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013; 33: 1521-1528.
9. Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol. 2001; 88: 9−.
10. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J. 2015; 36: 539-550.
11. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Qayyum AA, et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54500 individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: E248-E256.
12. Zhong S, Sharp DA, Grove JS, et al. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the Cholesteryl Ester Transfer Protein gene despite increased HDL levels. J Clin Invest. 1996; 97: 2917-2923.
13. Allard-Ratick M. Association between very high levels of HDL-c and increased risk of CV events. In: Atlanta: ESC; 2018. <https://ipccs.org/2018/09/04/association-between-very-high-levels-of-hdl-c-and-increased-risk-of-cv-events/>
14. Prats-Urbe A, Sayols-Baixeras S, Fernandez-Sanles A, et al. High-density lipoprotein characteristics and coronary artery disease: a mendelian randomization study. Metab Clin Exp. 2020; 112: 154351.
15. 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.
16. Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1724-1731.
 17. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.
 18. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, et al. Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. In: von Eckardstein A, Kardassis D, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Cham: Springer International Publishing. 2015; 3-51.
 19. Okada T, Ohama T, Takafuji K, et al. Shotgun proteomic analysis reveals proteome alterations in HDL of patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 317-325.
 20. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL. *J Clin Invest.* 2007; 117: 746-756.
 21. Rosales C, Gillard BK, Xu B, et al. Revisiting reverse cholesterol transport in the context of high-density lipoprotein free cholesterol bioavailability. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2019; 15: 47-54.
 22. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-B1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1732-1738.
 23. Khera AV, Cuchel M., de la Llera-Moya M. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 363: 127-135.
 24. Rohatgi A., Khera A., Berry JD, et al. HDL efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2383-2393.
 25. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lip Res.* 2014; 55: 168-179.
 26. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8: 237-245.
 27. van der Gaag MS, van Tol A, Vermunt SH, et al. Alcohol consumption stimulates early steps in reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 2001; 42: 2077-2083.
 28. Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA. Effects of exercise on HDL functionality. *Curr Opin Lipidol.* 2019; 30: 16-23.
 29. Burillo E, Martín-Fuentes P, Mateo-Gallego R, Baila-Rueda L. Omega-3 fatty acids and HDL. How do they work in the prevention of cardiovascular disease? *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10: 432-441.
 30. Ossoli A, Pavanello C, Calabresi L. High-Density Lipoprotein, Lecithin:Cholesterol Acyltransferase, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab.* 2016; 31: 223-229.
 31. Malik S. Transcriptional regulation of the apolipoprotein AI gene. *Front Biosci.* 2003; 8: d360-d368.
 32. Godsland IF. Biology: risk factor modification by OCs and HRT lipids and lipoproteins. *Maturitas.* 2004; 47: 299-303.
 33. Van der Steeg WA, Hovingh GK, Klerkx EM, et al. Cholesteryl ester transfer protein and hyperalphalipoproteinemia in Caucasians. *J Lip Res.* 2007; 48: 674-682.
 34. Hegele RA, Little JA, Connelly PW. Compound heterozygosity for mutant hepatic lipase in familial hepatic lipase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 179: 78-84.
 35. von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, et al. Apolipoprotein C-III (lys58>glu): identification of an apolipoprotein C-III variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest.* 1991; 87: 1724-1731.
 36. Thompson JF, Durham LK, Lira ME, et al. CETP polymorphisms associated with HDL cholesterol may differ from those associated with cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2005; 181: 45-53.
 37. Boes E., Coassin S., Kollerits B., et al. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. *Exp. Gerontol.* 2009; 44: 136-160.
 38. Weiglass-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL cholesterol. *J. lipid Res.* 2010; 51: 2032-2057.
 39. Aouizerat BE, Engler MB, Natanzon Y, et al. Genetic variation of PLTP modulates lipoprotein profiles in hypoalphalipoproteinemia. *J. Lipid Res.* 2006; 47: 787-793.
 40. Oates C., Koenig D, Rhyne J, Bogush N, et al. Novel polymorphisms associated with Hyperalphalipoproteinemia (HALP) and apparent cardioprotection. *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 110-115.
 41. Wu Z, Lou Y, Qiu Y, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphism, high density lipoprotein cholesterol and risk of coronary artery disease: a meta-analysis using a Mendelian randomization approach. *BMC Med. Genet.* 2014; 15: 118.
 42. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels and coronary risk. *JAMA.* 2008; 299: 2777-2788.

43. Klerkx AHM, Tanck MWT, Kastelein JJP, et al. Haplotype analysis of the CETP gene: not TaqIB, but the closely linked -629C->A polymorphism and a novel promoter variant are independently associated with CETP concentration. *Human Molecular Genetics*. 2003; 12: 111-123.
44. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1323-1329.
45. Brouseau ME, O'Connor JJ, Ordovas JM, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1148-1154.
46. Freeman DJ, Samani NJ, Wilson V, et al. A polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene predicts cardiovascular events in non-smokers in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1833-1842.
47. Blankeberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1983-1989.
48. Zhang YX, Su Y, Tang L, et al. CETP polymorphisms confer genetic contribution to centenarians of Hainan, south of China. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2016; 9: 872-876.
49. Ahmad T, Chasman DI, Buring JE, et al. Physical activity modifies the effect of LPL, LIPC and CETP polymorphism on HDL-levels and the risk of myocardial infarction in women of European ancestry. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 4 (2011), 74-80.
50. Huggins GS, Papandonatos GD, Erar B, et al. Genetic Subgroup of the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study, Do genetic modifier of high-density lipoprotein cholesterol and trygliceride levels also modify their response to a lifestyle intervention in the setting of obesity and type-2 diabetes mellitus?: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) study. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2013; 6: 391-399.
51. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat. Genet.* 2009; 41: 56-65.
52. Feghaly JJ, Mooradian AD. The rise and fall“Ing” of the HDL hypothesis. *Drugs.* 2020; 80: 353-362.
53. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomization study. *Lancet.* 2012; 380, 572-580.
54. Aghebati T, Badiiee A, Hooshang Mohammadpour A, Afshar M. Anti-atherosclerosis effect of different doses of CETP vaccine in rabbit model of atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2016; 81: 468-473.
55. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation.* 2006; 113: 2548-2555.
56. Rosales C, Gillard BK, Xu B, et al. Revisiting reverse cholesterol transport in the context of high-density lipoprotein free cholesterol bioavailability. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019; 15: 47-54.
57. Vasudevan M, Tchoua U, Gillard BK, et al. Modest diet-induced weight loss reduces macrophages cholesterol efflux to plasma of patients with metabolic syndrome. *J Clin Lipidol.* 2013; 7: 661-670.
58. Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. High-density lipoprotein cholesterol and mortality. Too much of a good thing? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38: 669-672.
59. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *European Heart Journal.* 2017; 38, 2478-2486.
60. Madsen CM, Nordestgaard BG. Is it time for new thinking about high-density lipoprotein? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38: 484-486.
61. Ko DT, Alter DA, Guo H, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *J Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 2073-2083.
62. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation.* 2013; 128: 1504-1512.
63. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among U.S. Veterans. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 11: 1784-1793.
64. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, et al. JUPITER Trial Study Group. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2010; 376: 333-339.

65. Barter P, Genest J. HDL cholesterol and ASCVD risk stratification: a debate. *Clinical and scientific debates on atherosclerosis. Atherosclerosis.* 2019; 283: 7-12.
66. Franceschini G, Favari E, Calabresi L, et al. Differential effects of fenofibrate and extended-release niacin on high-density lipoprotein particle size distribution and cholesterol efflux capacity in dyslipidemic patients. *J Clin Lipidol.* 2013; 7: 414-422.
67. Nissen SE., Tardif JC., Nicholls SJ., Revkin JH., et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1304-1316.
68. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dacetrapid in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2089-2099.
69. Yamashita S, Sakai N, Hirano K, et al. Molecular genetics of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Curr. Opin. Lipidol.* 1997; 8: 101-110.
70. Barter PJ, Nicholls SJ, Kastelein JJP, et al. CETP inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk: the pro case. *Circulation.* 2015; 132: 423-432.
71. Siddiqi HK, Kiss D, Rader D. HDL-cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30: 536-542.
72. Hovingh GK, Ray KK, Boekholdt SM. Is Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition an Effective Strategy to Reduce Cardiovascular Risk? CETP as a target to lower CVD risk: suspension of disbelief? *Circulation.* 2015; 132: 433-440.
73. Yokoyama S. Unique features of high-density lipoproteins in the Japanese: in population and in genetic factors. *Nutrients.* 2015; 7: 2359-2381.
74. Woudberg NJ, Pedretti S, Lecour S, et al. Pharmacological intervention to modulate HDL: what do we target? *Front. Pharmacol.* 2018; 8: 989.
75. Mabuchi H, Nohara A, Inazu A. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Deficiency and CETP inhibitors. *Mol. Cells.* 2014; 37: 777-784.