

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*Dipartimento di Scienze della Senescenza Urologiche e Neurourologiche*

---

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia della Senescenza  
XXIV ciclo

**Coordinatore: Chiar.mo Prof. MARIANO MALAGUARNERA**

---

Dott.ssa Tijana Antic

**LE IPOCOLESTEROLEMIE**

---

*TESI DI DOTTORATO*

---

Tutor:  
Chiar.mo Prof. Mariano Malaguarnera

---

A.A. 2010/2011

# INDICE

INTRODUZIONE .....	2
IL COLESTEROLO.....	3
- Le fonti del colesterolo.....	6
- Biosintesi del colesterolo.....	9
- Trasporto del colesterolo.....	23
- Le funzioni del colesterolo.....	32
- I derivati del colesterolo.....	34
IPOCOLESTEROLEMIA.....	37
- Aspetti epidemiologici.....	38
- Cause di ipocolesterolemia.....	39
IPOCOLESTEROLEMIA PRIMARIA.....	41
IPOCOLESTEROLEMIA SECONDARIA.....	54
STUDIO SPERIMENTALE.....	92
CONCLUSIONI.....	96
BIBLIOGRAFIA.....	98

## **INTRODUZIONE**

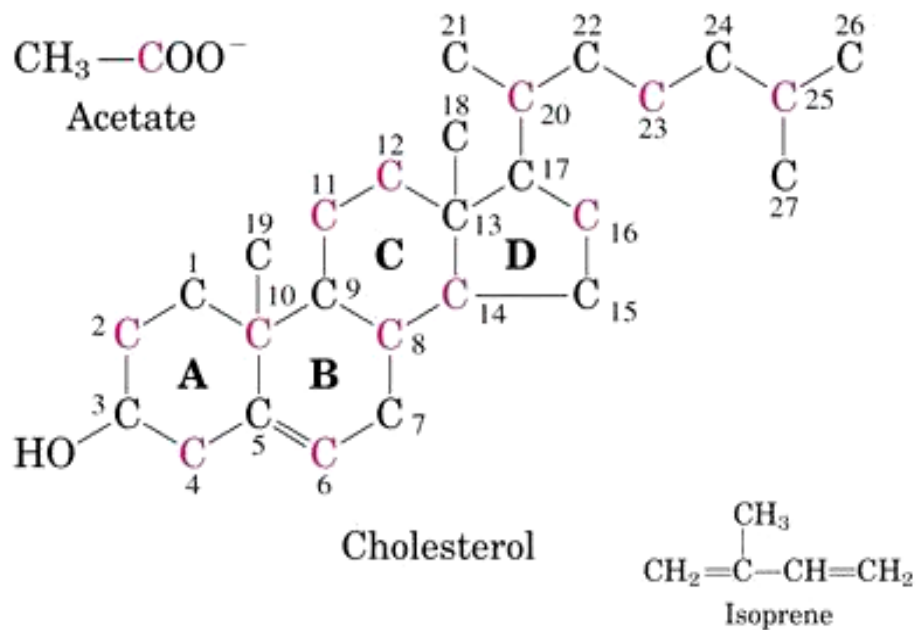
Ipocolesterolemia o il colesterolo basso è un disordine metabolico caratterizzato da basse concentrazioni di colesterolo nel sangue. Mentre il problema opposto, definito ipercolesterolemia, è piuttosto comune negli abitanti dei Paesi industrializzati a causa dei ben noti eccessi alimentari, livelli di colesterolo particolarmente bassi si registrano soprattutto nelle regioni afflitte da denutrizione. Anche per questo motivo il significato clinico dell'ipocolesterolemia è per certi aspetti ancora incerto. Abitualmente è asintomatica e diagnosticata per caso tramite esami di routine .

Il primo rapporto sull'ipocolesterolemia nella letteratura medica si trova nel 1911, da Chauffard e i suoi collaboratori, su pazienti con tubercolosi attiva. [1]

Da allora (circa 95 anni), solo un paio di dozzine di studi sono stati pubblicati su questo argomento.

## IL COLESTEROLO

Il colesterolo è il più importante lipide steroideo del nostro organismo, tipico degli organismi animali, soprattutto dei vertebrati. È di colore bianco ed ha una consistenza simile a quella della cera.



**Fig. 1** Struttura molecolare del colesterolo 27 atomi di carbonio

Il nucleo steroideo del colesterolo è costituito da 4 anelli con fusione trans. Tutti gli atomi di carbonio del colesterolo derivano dalle unità bicarboniose dell'acetato, substrato di partenza per la sintesi isoprenica o terpenica.

La parola colesterolo proviene dal greco chole (bile) e stereos (solido), ed è stata utilizzata per la prima volta nel 1894. La desinenza -olo deriva dal fatto che sul C3 del primo anello di carbonio (A) è presente un gruppo alcolico, della serie delle sterine (o steroli).

È formato dall'idrocarburo  $C_{27}H_{46}$ , nel quale ad un H si sostituisce gruppo idrossilico -OH. La sua formula bruta è  $C_{27}H_{45}OH$ .

La sua presenza era già stata riscontrata nei calcoli della cistifellea nel 1784, ma solo nel 1975 il premio Nobel John W. Cornforth ha precisato l'orientamento spaziale degli atomi di idrogeno sulla molecola.

Il colesterolo è indispensabile per la vita animale. Le piante contengono colesterolo solo in lievi tracce e altre sostanze lipidiche strutturalmente simili (fitosterine o fitosteroli). [2]

È presente in tutti i tessuti e in maggior quantità nel cervello, nella bile e nel sangue. A causa della sua struttura ha caratteristiche idrofobiche ed è quindi scarsamente idrosolubile. L'intestino lo assorbe grazie ai sali biliari.

È presente sia in forma libera (35-40% del totale) sia esterificato con acidi grassi a catena lunga. La sintesi del colesterolo si svolge soprattutto a livello epatico, anche se vi partecipano numerosi altri organi (surrene, testicolo, aorta ecc.). Il colesterolo viene invece eliminato con la bile, trasformato in acidi biliari e poi in sali biliari (dai calcoli biliari il colesterolo può essere ottenuto allo stato puro cristallino).

## **Le fonti del colesterolo**

Il colesterolo contenuto nel nostro organismo deriva da due fonti: una esogena (esterna), cioè il cibo introdotto con la dieta, e una endogena (interna), cioè la produzione di colesterolo all'interno del nostro corpo.

Il colesterolo della dieta può contribuire fino a un terzo del colesterolo corporeo totale, mentre la sintesi endogena è responsabile dei restanti due terzi. La maggior parte del colesterolo endogeno viene sintetizzato nel fegato e nell'intestino tenue (il primo tratto dell'intestino). L'intestino tenue è anche la sede dove viene assorbito il colesterolo di origine alimentare.

L'uomo produce per biosintesi autonoma la maggior parte del colesterolo necessario, negli adulti tra 1 e 2 grammi al giorno, mentre l'organismo ne assume con la dieta 200-500 mg, per l'uomo occidentale medio circa 340 mg, 220 mg per la donna.

Solo una piccola parte (in media 0,1 fino 0,3, massimo 0,5 grammi) viene assunta con l'alimentazione.

Il contenuto di colesterolo nell'organismo umano è di circa 150 grammi.

In pratica il livello di colesterolo è influenzato dalle seguenti azioni nell'organismo:

-biosintesi di colesterolo

- assorbimento del colesterolo dalla dieta
- assorbimento del colesterolo dalla bile
- allontanamento del colesterolo dalla circolazione per permetterne l'utilizzo nei tessuti

### **La via esogena**

La via esogena del colesterolo inizia con l'assorbimento dei lipidi (grassi) dall'intestino. Il colesterolo arriva nell'intestino con la bile (che ne contiene una certa quantità) o con i cibi grassi, e viene emulsionato dagli acidi biliari per formare piccole particelle, le cosiddette micelle lipidiche miste (colesterolo micellare). Le micelle spostano i lipidi dal lume intestinale alla superficie mucosa, cioè lo strato che riveste la parete interna dell'intestino, dove avviene l'assorbimento delle micelle da parte delle cellule intestinali (enterociti).

Una volta all'interno delle cellule della parete intestinale, il colesterolo viene modificato, cioè sottoposto a una reazione chimica che viene detta di esterificazione (tramite l'enzima acil-coenzima A-colesterolo aciltransferasi, o ACAT), e raccolto nei chilomicroni (un tipo di lipoproteine). I chilomicroni penetrano successivamente nel sangue, e grazie alla circolazione sanguigna vengono trasportati al tessuto



muscolare (il tessuto che forma i muscoli) e a quello adiposo (il tessuto che costituisce la riserva di grasso del nostro organismo).

I trigliceridi trasportati dai chilomicroni vengono utilizzati dai tessuti per produrre energia. Quello che rimane dei chilomicroni – i residui di chilomicrone (o remnants) – contengono ancora tutto il colesterolo iniziale. Essi raggiungono il fegato e si legano alle cellule epatiche, dove il colesterolo viene immagazzinato, trasformato per produrre acidi biliari o secreto immodificato nella bile. Se invece i residui di chilomicrone sono sufficientemente piccoli, essi possono depositarsi nelle pareti delle arterie, dove possono quindi favorire lo sviluppo dell'aterosclerosi.

### **La via endogena – biosintesi del colesterolo**

Il principale precursore della biosintesi del colesterolo e di altri lipidi (come gli acidi grassi e i trigliceridi), cioè la sostanza da cui si forma il colesterolo, è l'acetil coenzima A (acetil-CoA).

L'acetil-CoA viene trasformato in colesterolo attraverso oltre 24 reazioni chimiche distinte. [3]

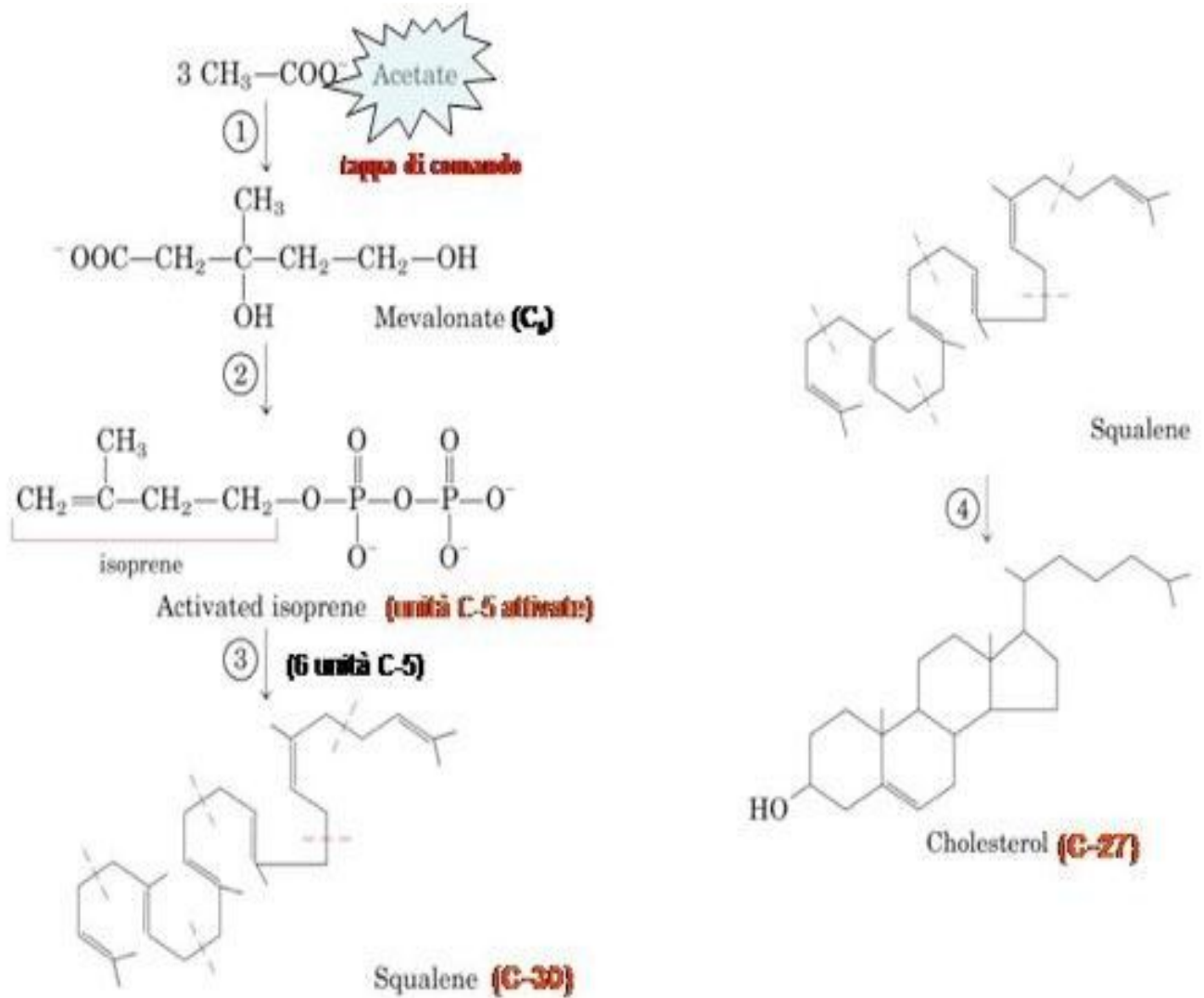
## **Biosintesi del colesterolo**

La sintesi isoprenica rappresenta uno dei meccanismi più importanti ed efficaci per sintetizzare scheletri carboniosi. I terpeni ed i loro derivati sono infatti tra i composti più abbondanti in natura.

La prima fase produce **unità C<sub>5</sub> isopreniche attivate** partendo dall'acetato e passando per il mevalonato, ed ha luogo nel citosol.

La seconda fase conduce allo **squalene**, un terpene a 30 atomi di carbonio, mediante la sintesi isoprenica vera e propria che avviene sulle membrane del reticolo endoplasmatico.

La terza fase, ancora nel reticolo endoplasmatico, prevede la **ciclizzazione** dello squalene per originare il **nucleo steroideo**.



tratta da:

J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
 traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

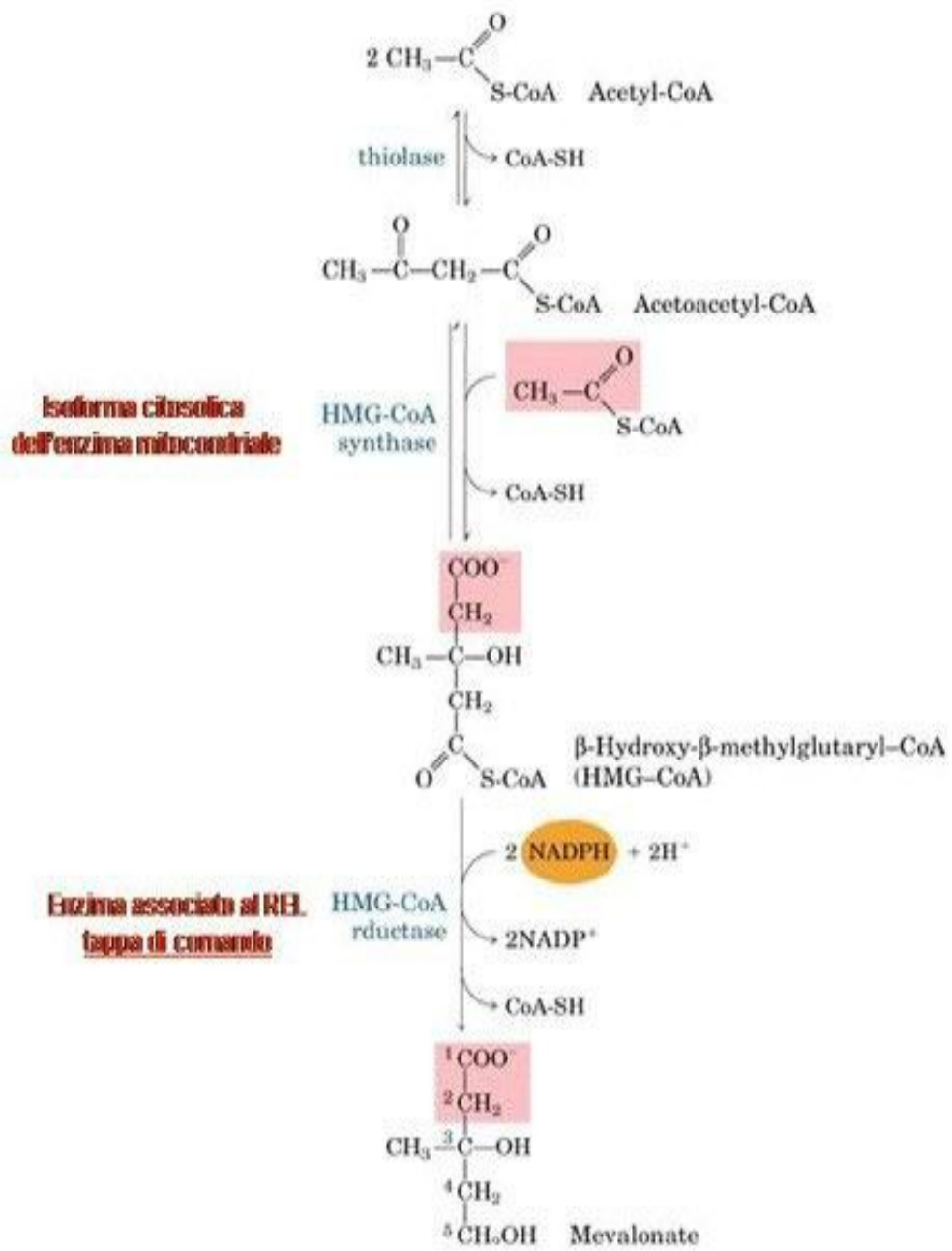
**Fig. 2** Fasi principali della sintesi del colesterolo

## **Formazione del mevalonato**

Nel citoplasma 3 unità di acetil-CoA sono convertite nel 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) dalla isoforma citosolica dell'enzima HMG-CoA sintasi.

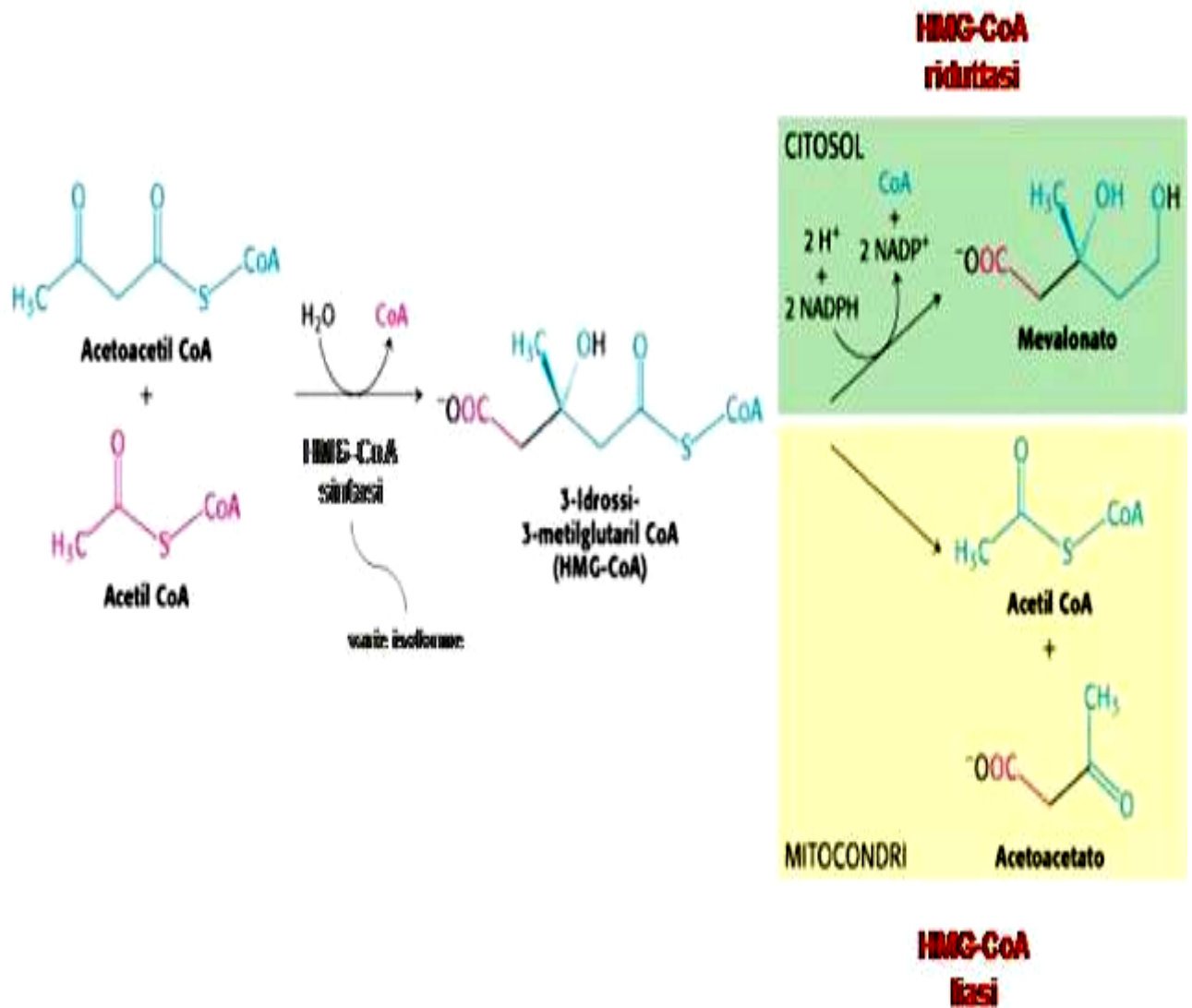
Questo intermedio viene poi ridotto a mevalonato (C<sub>6</sub>) dalla HMG-CoA riduttasi, enzima che catalizza la tappa di comando irreversibile della via di biosintesi del colesterolo (Figura 3).

Negli epatociti l'HMG-CoA, prodotto per azione di isoforme diverse della HMG-CoA sintasi, viene convertito nel citoplasma in mevalonato ad opera dell'enzima HMG-CoA riduttasi e nei mitocondri in corpi chetonici ad opera dell'enzima HMG-CoA liasi (Figura 4).



tratta da:  
 J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
 traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

**Fig. 3** Sintesi del mevalonato a partire dall'acetyl-CoA



tratta da:  
 J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
 traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

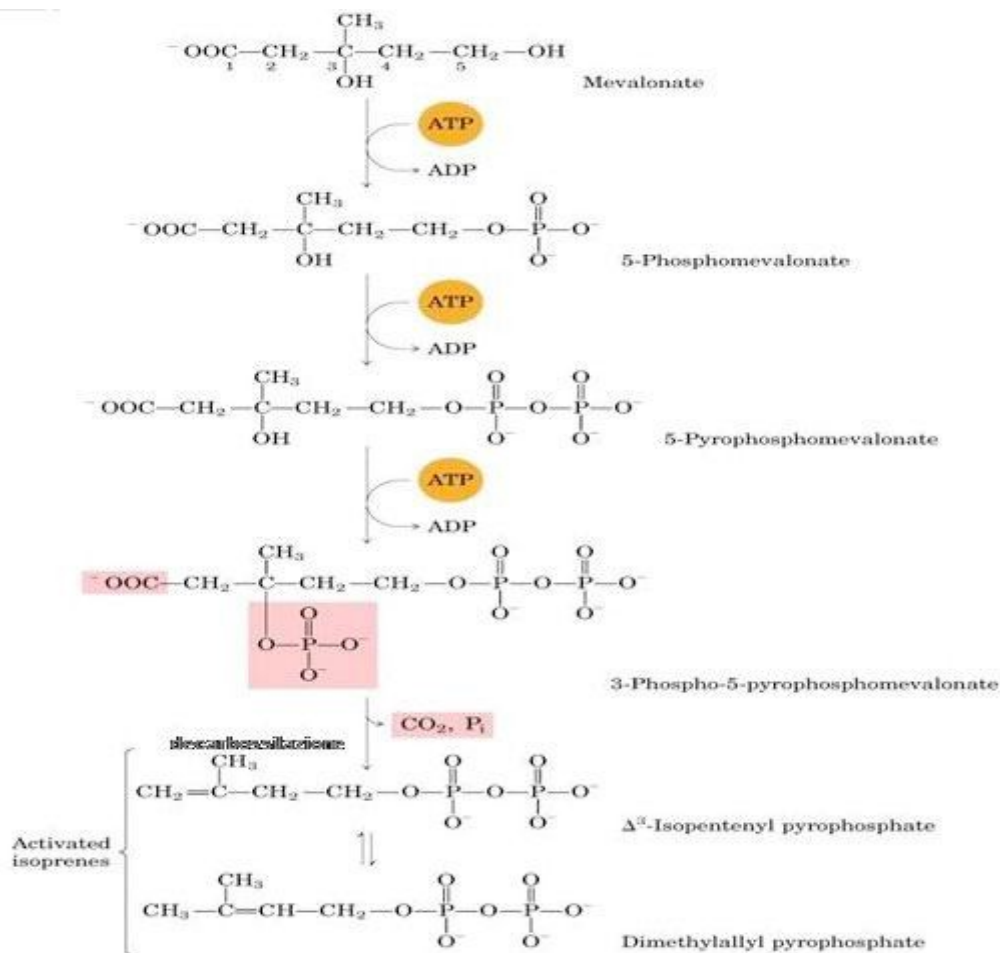
**Fig. 4** Destini del 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA)

## Conversione del mevalonato in unità isopreniche

Il mevalonato viene convertito in unità isopreniche attivate mediante tre reazioni consecutive che richiedono ATP (Figura 5).

Due sono le unità C<sub>5</sub> attivate per la sintesi isoprenica:

- 3-isopentenil pirofosfato;
- dimetilallil pirofosfato.



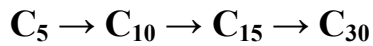
tratta da:

J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008, traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

**Fig. 5** Tappe per la sintesi delle unità isopreniche attivate

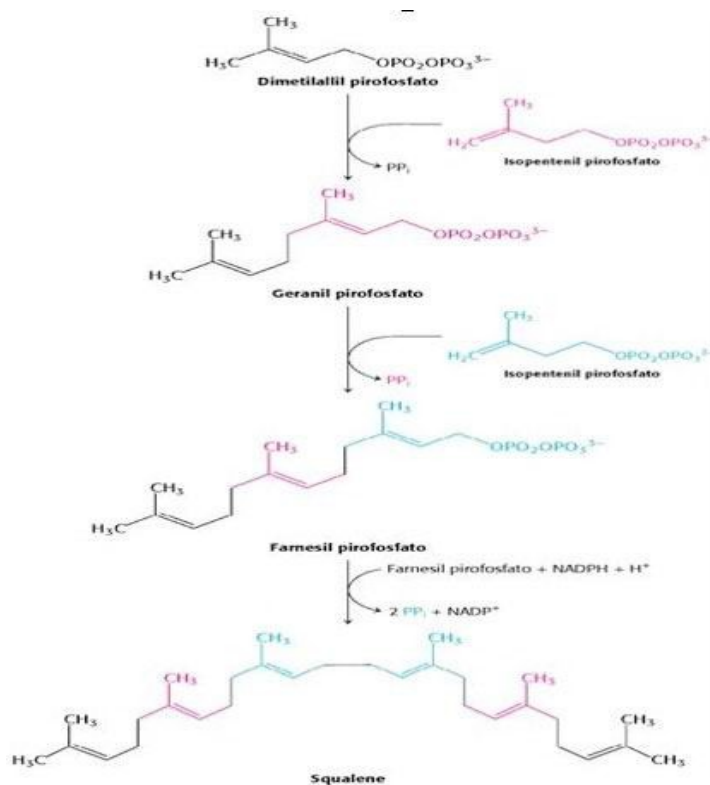
## Condensazione delle unità isopreniche

Dalle unità isopreniche attivate viene sintetizzato lo squalene, precursore di tutti i triterpeni (C<sub>30</sub>), attraverso la sequenza:



Le unità isopreniche attivate C<sub>5</sub> condensano testa-coda per formare prima geranyl pirofosfato (C<sub>10</sub>) e poi farnesil pirofosfato (C<sub>15</sub>).

L'unione coda-coda di due molecole di farnesile, catalizzata dalla squalene sintasi, genera infine lo squalene (C<sub>30</sub>) (Figura 6).



tratta da:  
J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

**Fig. 6** Condensazione di 6 unità isopreniche e formazione dello squalene



## **Ciclizzazione dello squalene in nucleo steroideo**

La fase finale della biosintesi del colesterolo inizia con la ciclizzazione dello squalene.

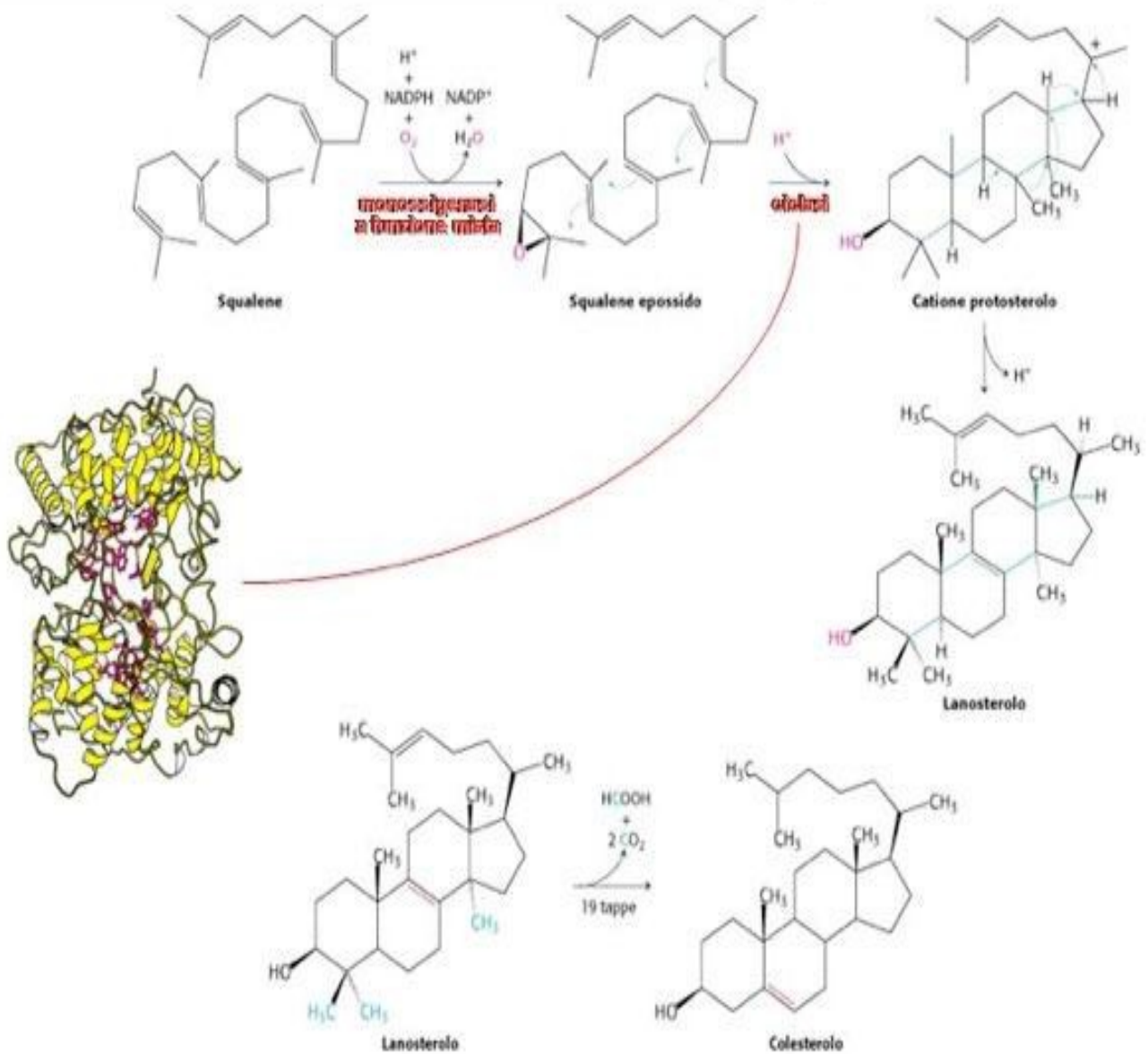
Questo processo concertato, catalizzato dalla squalene ciclasi, può avvenire grazie alla formazione dello squalene epossido ad opera di una monossigenasi a funzione mista (squalene monossigenasi).

La ciclasi dispone il substrato in maniera appropriata, consentendo la ciclizzazione intramolecolare che porta alla formazione del lanosterolo ( $C_{30}$ ), precursore di tutti gli steroidi del mondo animale (Figura 7).

Per la conversione del lanosterolo in colesterolo ( $C_{27}$ ) occorrono circa 20 reazioni, un processo a più tappe necessario per la rimozione di tre gruppi metilici.

Nella varie fasi della sintesi del colesterolo si consumano:

- 4 molecole di NADPH;
- 3 molecole di ATP.



**Fig.7** Meccanismo alla base della ciclizzazione concertata dello squalene

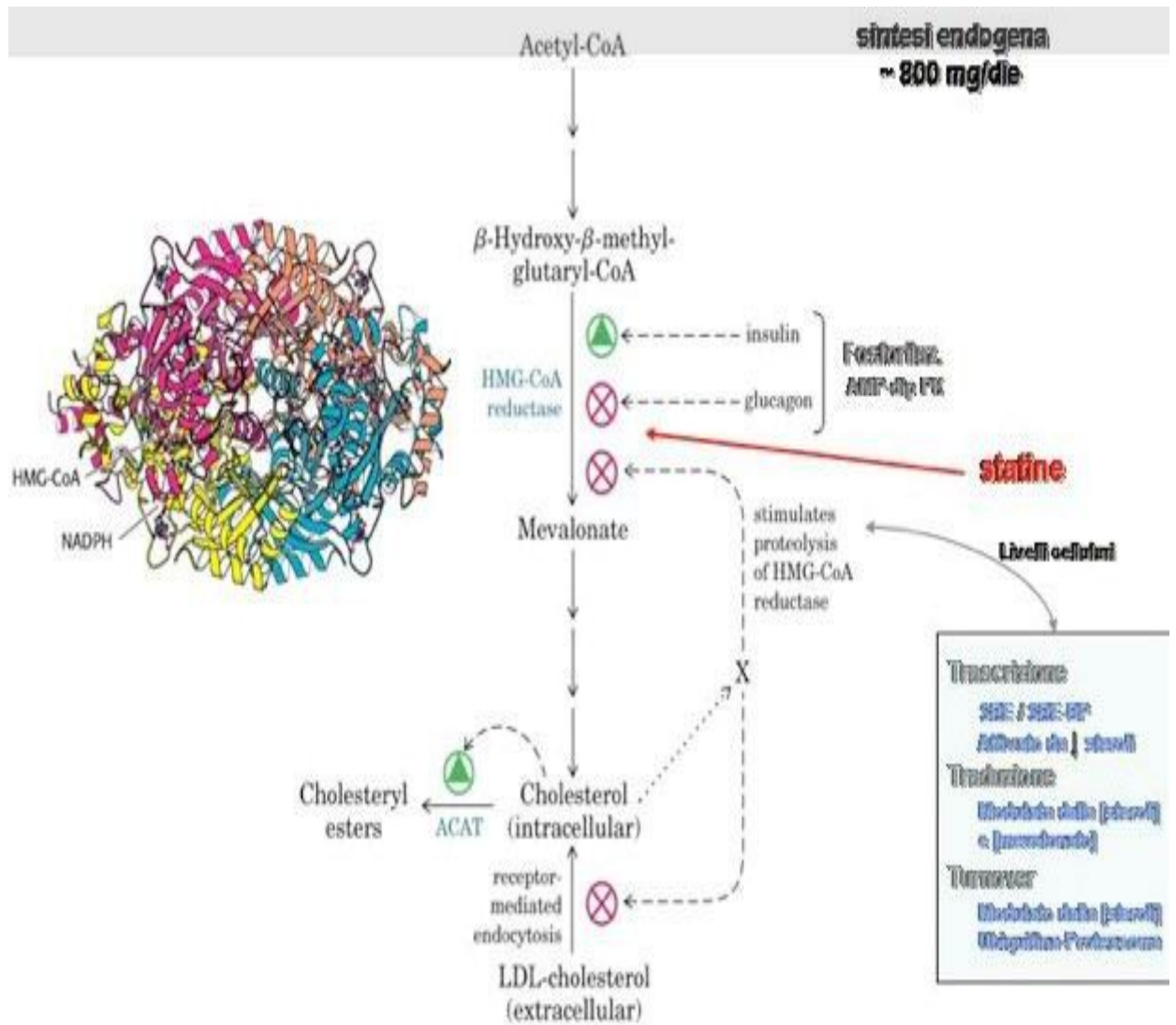
## **Regolazione della biosintesi del colesterolo**

Il colesterolo può essere assunto con la dieta o essere sintetizzato de novo. Il fegato ne produce circa 800 mg al giorno.

La sintesi di colesterolo nelle cellule epatiche è estremamente sensibile al colesterolo della dieta che vi giunge, in forma esterificata, trasportato dai residui (remnants) dei chilomicroni e dalle LDL. La velocità della sua biosintesi dipende dalla sua concentrazione cellulare.

La sintesi del mevalonato rappresenta una tappa fondamentale nel controllo della sintesi endogena di colesterolo.

L'enzima chiave della sintesi di colesterolo è HMG-CoA-riduttasi, ed regolazione della biosintesi è mediata da variazioni dell'espressione e dell'attività dell'enzima HMG-CoA riduttasi (Figura 8).



tratta da:  
 J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
 traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

**Fig. 8** Regolazione della sintesi del colesterolo: bilancio tra produzione endogena e assunzione

Regolazione della biosintesi del colesterolo si può classificare in:

- Regolazione a breve termine
- Regolazione a lungo termine

### **Regolazione della biosintesi del colesterolo a breve termine :**

- Insulina causa defosforilazione dell'HMG-CoA-riduttasi → attivazione
- Glucagone causa fosforilazione dell'HMG-CoA-riduttasi → inattivazione
- Colesterolo è effettore negativo dell' HMG-CoA-riduttasi
- Esterificazione del colesterolo intracellulare in eccesso ad opera della acil-CoA: colesterolo aciltrasferasi (ACAT)

### **• Regolazione della biosintesi del colesterolo a lungo termine :**

- Il colesterolo stesso (introdotto nella cellule via recettore delle LDL) inibisce la trascrizione del gene dell' HMG-CoA-riduttasi, nonché quello per la sintesi del recettore delle LDL.
- La inibizione della attività della HMG-CoA riduttasi da parte del glucagone e degli ormoni corticosurrenali è attribuibile a fosforilazione dell'enzima, mentre la stimolazione della sua attività da parte degli ormoni tiroidei e dell'insulina è attribuibile a defosforilazione dell'enzima. Anche lo stesso colesterolo agisce in parte sull'attività della HMG-CoA riduttasi con questo meccanismo (inducendo fosforilazione).

Il colesterolo inibisce quindi la propria biosintesi sia reprimendo la biosintesi dalla HMG-CoA riduttasi, sia inibendone l'attività.

## **Ritmo circadiano**

La biosintesi del colesterolo varia secondo un ritmo diurno, detto circadiano, essendo massima a mezzanotte e minima a mezzogiorno.

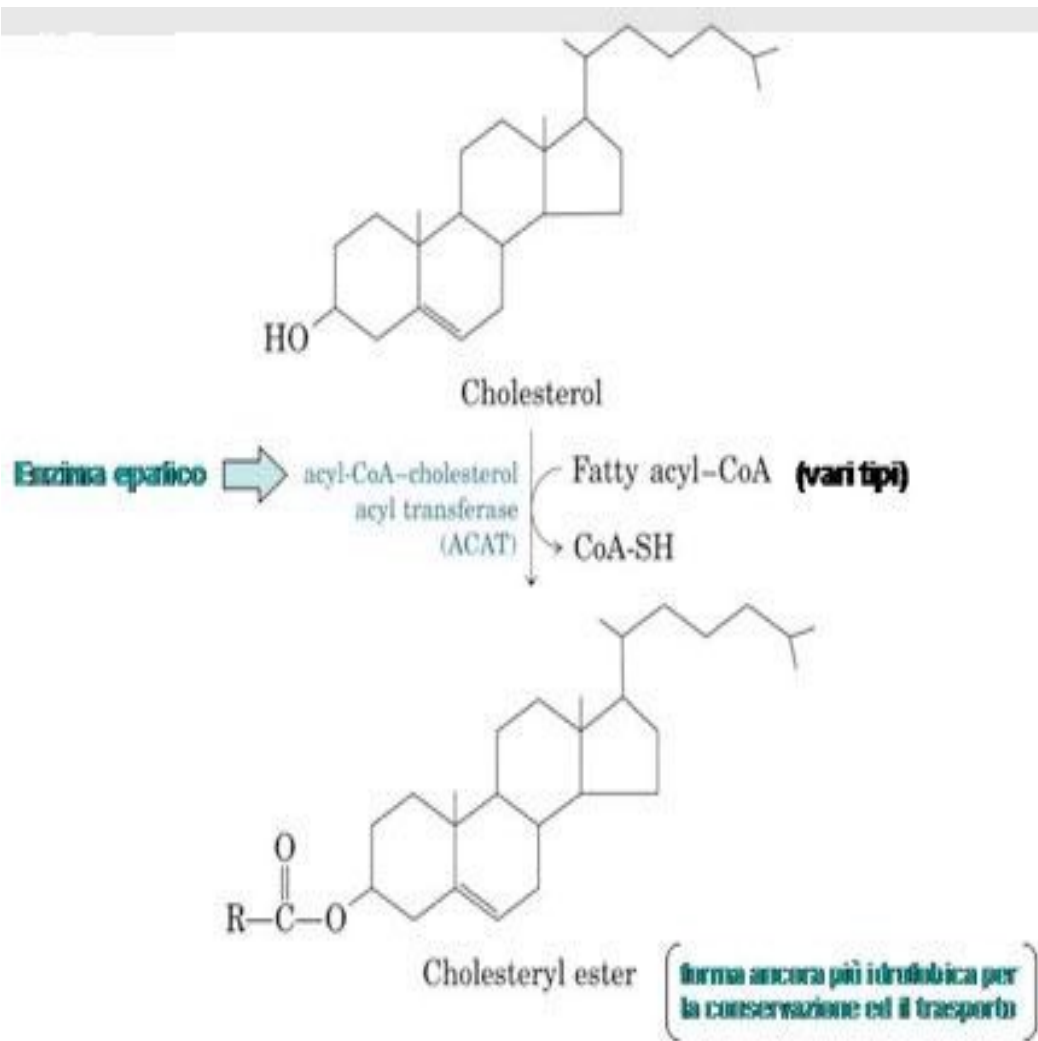
Tale ritmo è dovuto a variazioni dell'attività della HMG-CoA riduttasi epatica, indotta dal colesterolo introdotto con i pasti. [4]

## **Riserve di colesterolo**

Nel fegato il colesterolo (alimentare e di sintesi) viene esterificato prima di essere trasportato ai tessuti extraepatici.

Un enzima epatico, acilCoA-colesterolo acil transferasi (ACAT), esterifica la funzione -OH del colesterolo con una molecola di acido grasso (Figura 9).

L'esterificazione rende la molecola di colesterolo ancora più lipofila e adatta alla conservazione ed al trasporto tramite lipoproteine plasmatiche. Anche nei tessuti extra-epatici il colesterolo in eccesso viene esterificato.



tratta da:

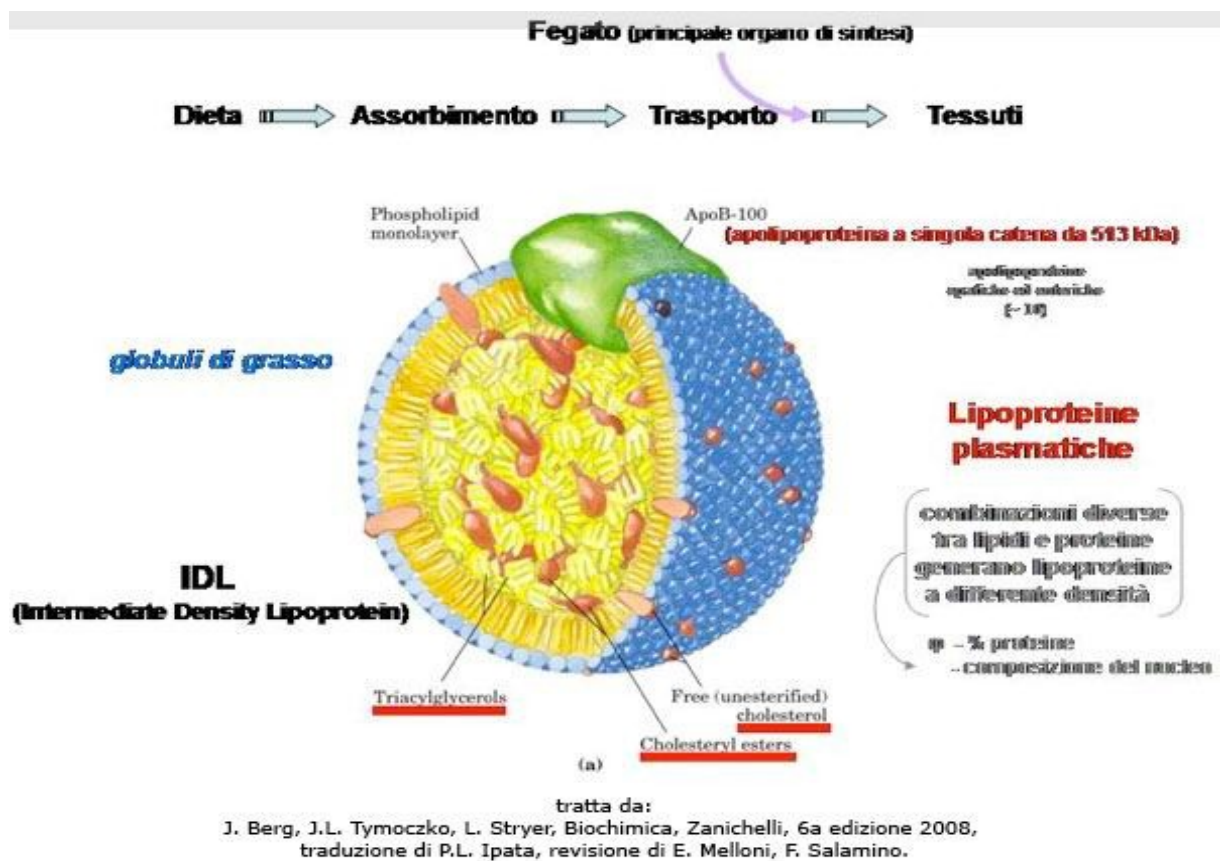
J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

**Fig. 9** Esterificazione del colesterolo

## Trasporto del colesterolo

Il colesterolo e i triacilgliceroli, sia esogeni che endogeni, non sono liberi nel sangue, ma sono legati a particolari proteine formando strutture complesse dette lipoproteine.

Si tratta di globuli di grasso circondati da lipidi più polari e proteine che rendono le particelle solubili nel plasma (Figura 10).



**Fig. 10** Struttura di una lipoproteina plasmatica e trasporto dei lipidi



Le porzioni proteiche di questi aggregati, note come apoproteine, contengono specifici segnali di riconoscimento per i recettori posti sulla membrana cellulare.

Tutte le lipoproteine sono sintetizzate e secrete dal fegato e dall'intestino.

Le lipoproteine sono classificate essenzialmente in funzione della loro densità e del proprio peso specifico secondo questo schema:

**Chilomicroni → VLDL → IDL → LDL → HDL**

VLDL → Very Low Density Lipoprotein (a bassissima densità)

IDL → Intermediate Density Lipoprotein ( a intermedia densità)

LDL → Low Density Lipoprotein (a bassa densità)

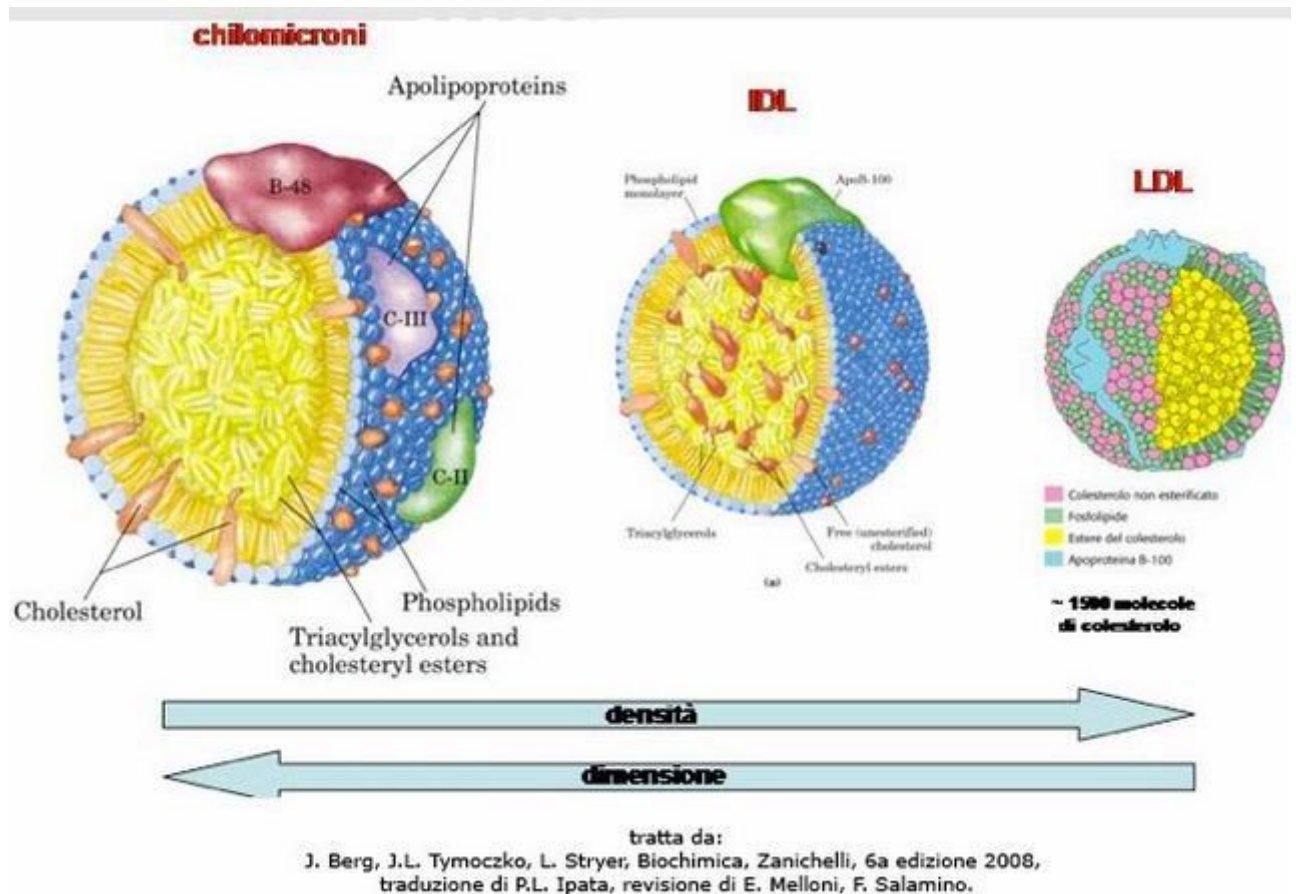
HDL → High Density Lipoprotein (ad alta densità)

Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties						
Lipoprotein	Density (g/mL)	Composition (wt %)				
		Protein	Phospholipids	Free cholesterol	Cholesteryl esters	Triacylglycerols
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95-1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006-1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063-1.210	55	24	2	15	4

tratta da:

J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008, traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

**Fig. 11** Principali tipi e composizione delle lipoproteine plasmatiche



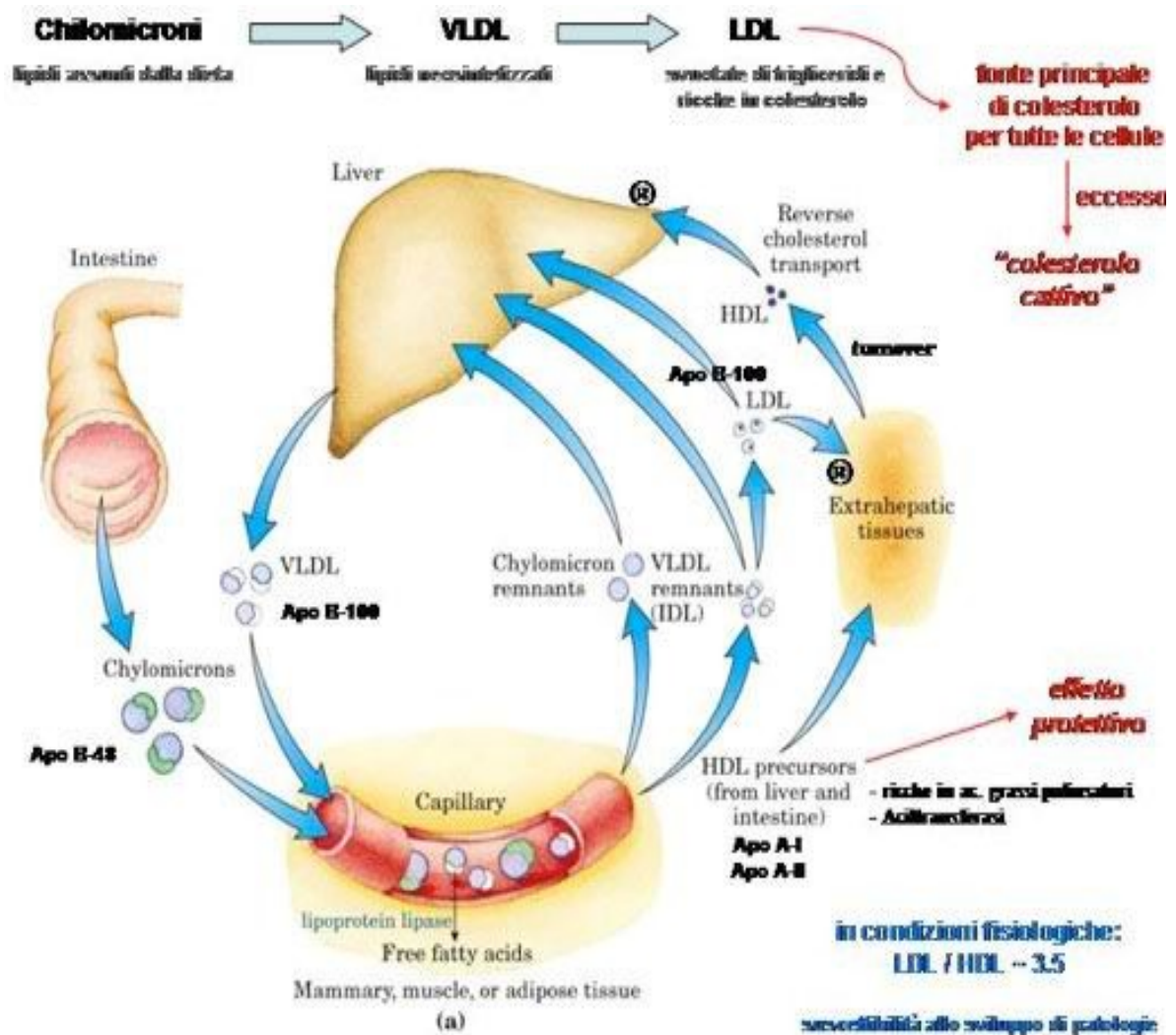
**Fig. 12** Differenze tra alcuni tipi di lipoproteine plasmatiche

I chilomicroni sono i principali trasportatori di triacilgliceroli, mentre le LDL sono i principali trasportatori di colesterolo.

I chilomicroni, secreti dall'intestino, trasportano tutti i lipidi e le molecole lipofile assorbite dalla dieta ai vari distretti dell'organismo.

I chilomicroni residui sono poi assorbiti dal fegato, che a sua volta rilascia le VLDL, particelle che trasportano lipidi endogeni prodotti dagli epatociti e lipidi esogeni.

Dopo aver rilasciato i triacilgliceroli ai tessuti periferici, grazie alla specifica interazione tra recettori tissutali e porzioni apoproteiche, le VLDL diventano LDL.



tratta da:  
 J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
 traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

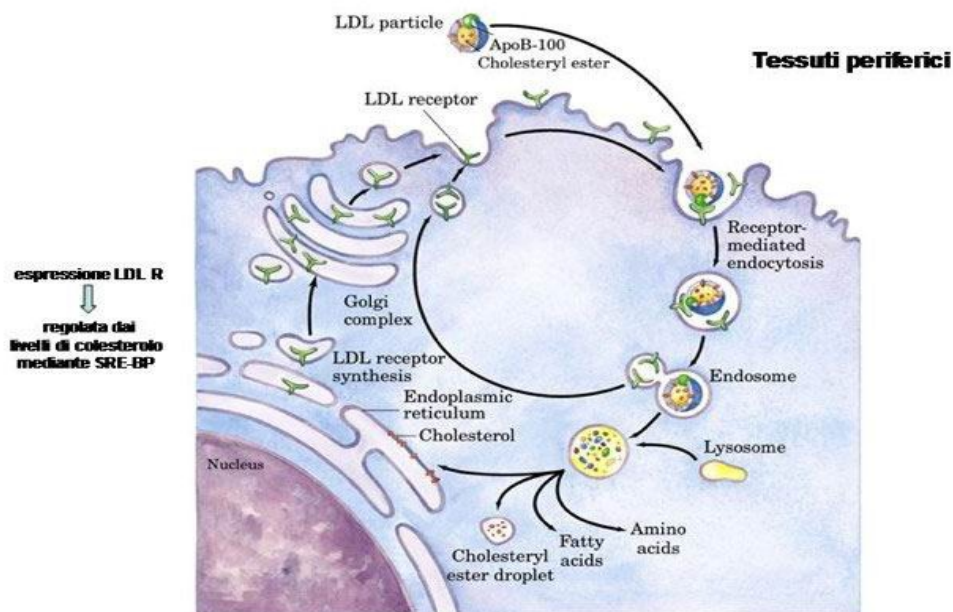
**Fig.13** Metabolismo delle lipoproteine plasmatiche

## LDL e trasporto del colesterolo

La fonte principale di colesterolo per le cellule non epatiche e non intestinali sono le LDL, che veicolano tra il 60% e l'80% del colesterolo sierico. Le LDL distribuiscono il colesterolo dal fegato alle cellule.

Quando arrivano a destinazione vengono inglobate dalle cellule che ne hanno fatto richiesta insieme al loro carico di colesterolo. Il processo di captazione delle particelle plasmatiche è basato su l'endocitosi mediata da recettore, che riconosce la apolipoproteina B-100 localizzata sulla superficie delle LDL.

Successivamente, la fusione della vescicola con lisosomi causa il rilascio del colesterolo (Figura 14).



tratta da:  
J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,  
traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

**Fig.14** Meccanismo di captazione delle LDL per endocitosi mediata da recettore

Se le LDL diventano troppo numerose creano degli aggregati che tendono ad accumularsi sulle pareti delle arterie (placche arteriosclerotiche), che le privano della necessaria elasticità arrivando persino ad ostruirle completamente.

La quantità di colesterolo captato dalle cellule periferiche dipende dal grado di espressione del recettore per le LDL, che a sua volta è soggetto ad un accurata regolazione ad opera dei livelli intracellulari degli steroli.[5]

## **HDL e trasporto del colesterolo**

Le HDL, secrete dal fegato, svolgono un ruolo chiave nel trasporto inverso del colesterolo, che rappresenta un processo cruciale nell'omeostasi lipidica delle cellule periferiche. Le HDL rimuovono l'eccesso di colesterolo dalla parete delle arterie e lo riportano al fegato. In particolare le HDL sembrano avere due compiti: determinare la fuoriuscita del colesterolo dalle membrane plasmatiche al mezzo extracellulare e consentire l'esterificazione del colesterolo da parte dell'enzima LCAT.

La prima tappa del trasporto inverso del colesterolo consiste nella produzione, da parte dell'intestino e del fegato, di precursori apo-proteici (soprattutto ApoA-I) delle HDL poi assemblati assieme a fosfolipidi sotto forma di aggregati discoidali (pre-HDL).

Il colesterolo fuoriuscito dalle cellule dei tessuti periferici, per diffusione passiva o mediante l'azione di un trasportatore transmembrana ATP-dipendente identificato di recente (ABCA1), subisce l'esterificazione da parte dell'enzima LCAT formando esteri del colesterolo (CE).

L'assemblaggio del CE con le HDL porta alla formazione di HDL "mature" a struttura sferica. Le HDL ricche in CE possono tornare al fegato attraverso tre distinte vie. In un primo caso, le HDL ricche in CE cedono, per azione della proteina di trasporto CETP, il CE alle

lipoproteine ricche in trigliceridi (lipoproteine a bassissima densità e chilomicroni), infine queste ultime sono rimosse dalla circolazione tramite uptake recettorial nel fegato (sono coinvolti i recettori per le LDL, le proteine correlate con i recettori delle LDL, i proteoglicani).

La seconda via coinvolge l'uptake selettivo delle HDL ricche in CE, mediato dal recettore epatico SR-B1(scavenger receptor-B1), in assenza di concomitante degradazione della porzione proteica delle HDL.

L'uptake mediato da SR-B1 è reso più efficiente dall'attività della lipasi epatica capace di rimodellare le HDL idrolizzando i fosfolipidi di superficie e consentendo così il flusso del CE dal cuore lipoproteico verso la membrana plasmatica (si ipotizza, tra l'altro, che anche l'ApoE sia coinvolta nell'uptake selettivo, poiché topi deficienti per il gene dell'ApoE presentano una riduzione nell'efficacia di questa via).

Nell'ultimo caso, si ritiene che le HDL ricche in CE possano tornare al fegato mediante un uptake regolato da recettori per le ApoA-I e ApoE delle HDL<sup>25-28</sup>.**[6]**

Da quanto esposto si potrà comprendere perché le HDL sono anche chiamate "colesterolo buono". In genere questo colesterolo non dovrebbe mai essere inferiore del 30% del colesterolo totale.

**Tabella 1.** Valori normali dei lipidi nel sangue:

	<b>Uomini</b>	<b>Donne</b>
<b>LDL</b>	<100mg/dl	< 100 mg/dl
<b>HDL</b>	>45 mg/Dl	>55mg/dL
<b>Trigliceridi</b>	<150mg/dL	<150mg/dL
<b>Colesterolo tot</b>	<200mg/dL	<200mg/dL

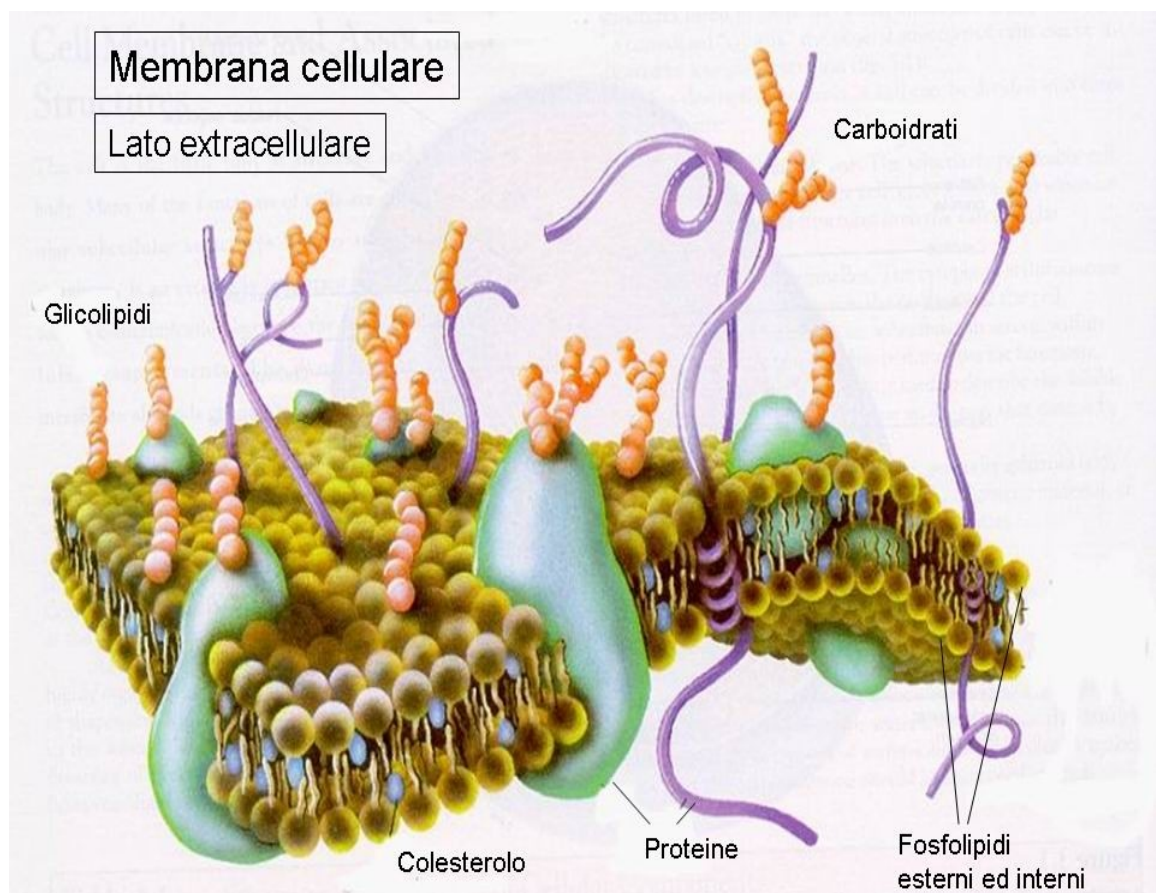
Non esistono nell'uomo meccanismi biochimici di degradazione del colesterolo; pertanto l'unica via di eliminazione del colesterolo è la sua secrezione nella bile (da parte del fegato) e la sua trasformazione in acidi biliari.



## Le funzioni del colesterolo

Nel nostro organismo svolge diverse numerose ed importanti funzioni [7] :

- è un ingrediente essenziale della membrana cellulare di tutte le cellule animali: si inserisce fra i due strati di fosfolipidi orientandosi con i gruppi -OH vicini alle teste polari dei fosfolipidi, diminuendo così la fluidità del mosaico ma aumentando la stabilità meccanica, fluidità e la flessibilità delle cellule.



- una certa quota di colesterolo viene convertita ad acido colico, che a sua volta viene coniugato con altre sostanze per formare i sali biliari, necessari per l'assorbimento e la digestione dei grassi

- il colesterolo viene utilizzato - soprattutto a livello delle ghiandole surrenali, delle ovaie e dei testicoli - per sintetizzare ormoni importantissimi, come quelli corticosurrenali, il progesterone, gli estrogeni e gli androgeni. Dal colesterolo deriva anche la vitamina D, necessaria per la corretta mineralizzazione delle ossa.

Negli strati più superficiali della cute, infine, il colesterolo - ed in particolare un suo precursore, lo squalene - impedisce l'evaporazione dell'acqua, conferendole resistenza verso parecchi agenti chimici. **[8]**

# **I derivati del colesterolo**

## **Biosintesi degli acidi biliari**

Nel fegato la maggior parte del colesterolo viene utilizzato per formare gli acidi biliari.

Il colesterolo è liposolubile, ma non idrosolubile, cioè può sciogliersi e mischiarsi con i grassi ma non con l'acqua. Gli acidi biliari, invece, hanno una parte idrosolubile e una liposolubile: ciò consente loro di legarsi sia con i grassi sia con l'acqua – una caratteristica essenziale per amalgamarsi al contenuto dell'intestino e permettere la digestione dei grassi alimentari in esso contenuti.

Il fegato sintetizza due principali acidi biliari, l'acido colico e l'acido chenodeossicolico, che differiscono leggermente nella loro struttura.

Legandosi a due aminoacidi (piccole particelle che compongono le proteine), gli acidi si trasformano in sali biliari e aumentano in questo modo la propria solubilità in acqua.

Quando acqua, colesterolo ed elettroliti (in particolare sodio e potassio) si aggiungono ai sali biliari, si forma la bile, che dal fegato, ove viene prodotta, viene poi riversata nelle vie biliari.

## **Biosintesi dei sali biliari**

I sali biliari sono le amidi degli acidi biliari con la taurina e la glicina.

Dall' acido chenodeossicolico si formano i corrispondenti sali biliari glico - e tauro- chenodeossicolico.

La sintesi degli acidi biliari rappresenta il meccanismo più importante di eliminazione dell' eccesso di colesterolo.

Gli acidi e i sali biliari favoriscono l'emulsione dei grassi alimentari a livello intestinale, permettendone la digestione e l'assorbimento.

Gli acidi e i sali biliari assieme ai fosfolipidi hanno la funzione di solubilizzare il colesterolo nella bile, impedendone la precipitazione.

Facilitano l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili.

## **Ormoni steroidei**

Una piccola quantità di colesterolo nell'organismo viene utilizzata da alcune ghiandole per produrre gli ormoni steroidei: dalle ghiandole surrenali, per produrre gli ormoni adrenocorticali, dalle ovaie, per produrre estrogeno e progesterone, e dai testicoli, per produrre gli androgeni

**Pregnenolone:** deriva direttamente dal colesterolo per accorciamento ed ossidazione della catena laterale. E' il precursore di tutti gli steroidi a 18, 19 e 21 atomi di carbonio.

**Progesterone:** è un progestinico secreto dal corpo luteo, responsabile delle modificazioni associate alla fase luteinica del ciclo mestruale; è un fattore di differenziazione per la ghiandola mammaria.

**Aldosterone:** è il mineralocorticoide principale, prodotto a partire dal progesterone nella zona glomerulosa della corteccia surrenale; fa aumentare la pressione sanguigna e l'uptake del Na<sup>+</sup>.

**Testosterone:** è l'androgeno per eccellenza; l'ormone sessuale maschile, prodotto nei testicoli, responsabile degli attributi maschili secondari. Deriva dal progesterone.

**Estradiolo:** è l' estrogeno, ormone sessuale femminile, prodotto dall'ovaio, responsabile degli attributi femminili secondari.

**Cortisolo:** è il glucocorticoide principale nell'uomo. E' sintetizzato a partire dal progesterone nella zona fascicolo-reticolata della corticale del surrene. E' coinvolto nell'adattamento allo stress; fa aumentare la pressione sanguigna e l'uptake del Na<sup>+</sup>. Ha numerosi effetti sul sistema immunitario.

## IPOCOLESTEROLEMIA

Livelli anormalmente bassi di colesterolo nel sangue sono definiti ipocolesterolemia.

La maggior parte degli autori, usano il livello totale di colesterolo nel sangue per definire la condizione. Comunque non vi è consenso sul livello sotto la quale una significativa ipocolesterolemia clinica abbia inizio. Ogni autore ha usato diversi valori cut off. La maggior parte degli autori si riferiscono a valori tra 120 mg/dl (3.1 mmol/l) e 150mg/dl (3.88mmol/l). [9] [10] [11] [12]

In generale, si parla di ipocolesterolemia quando i livelli di colesterolo nel sangue scendono al di sotto dei 130 mg/dl. [13]

Al momento è difficile fissare un limite per un sicuro limite minimo del colesterolo nel sangue, ma conoscere le complicazioni dell'ipocolesterolemia, ne aumenterà la consapevolezza. Quello che può sembrare una moderatamente diminuzione dei livelli del colesterolo nel sangue, potrebbe essere un indizio di una patologia più seria di fondo.

## Aspetti epidemiologici

L'ipocolesterolemia è generalmente rara, ma lo sono le cause secondarie, paragonate ai rari motivi primari dei disturbi ipolipidemici.

Tra i 1.479 uomini selezionati dal National Health and Nutrition Examination Survey-I, la prevalenza di ipocolesterolemici (<120mg/dl) è stata di 1.8% nei bianchi e 3.6 nei neri. **[10]**

In un'altra indagine su 772 vigili del fuoco, 3.6% dei neri e 2.9 dei bianchi erano con ipocolesterolemia. Entrambi gli studi dimostrano differenze dovute alla razza, e che l'ipocolesterolemia sia prevalente nei neri. In pazienti ospedalizzati la prevalenza di ipocolesterolemici varia da 0.5 a 6.2% . **[12] [14] [15] [16]**

E più frequente riscontrata in maschi ed è collegata con aumentata morbosità, ospedalizzazioni più lunghe, aumentate riospedalizzazioni, e un maggior numero di malattie associate . **[14]**

E' riscontrata più frequentemente nei pazienti in stato critico e in stato postoperatorio, quelli con setticemia, tumori e malattie infiammatorie croniche ed è significativamente associata con l'aumentata mortalità.

## **Cause di ipocolesterolemia**

La ricerca sulle cause di ipocolesterolemia è relativamente limitata, ma alcuni studi suggeriscono un legame con rare malattie genetiche, cause primarie, come l'ipobetalipoproteinemia, l'abetalipoproteinemia, Malattia di Tangier, la sindrome di Smith-Lemli-Opitz e la Sindrome di Anderson.

Vi è poi un'ipocolesterolemia "falsa" o iatrogena, in cui i bassi livelli di colesterolo sono dovuti all'assunzione di determinati farmaci, come le statine usate in presenza di colesterolo alto.

In generale, i bassi livelli di colesterolo sembra essere una conseguenza di una malattia sottostante, piuttosto che una causa.



**Tabella 2. Classificazione ipocolesterolemie**

<b>Ipocholesterolemia primaria</b>	<b>Ipocholesterolemia secondaria</b>
<p><i>-Ipobetalipoproteinemia familiare</i></p> <p><i>-Abetalipoproteinemia</i></p> <p><i>-Malattia di Tangier</i></p> <p><i>-Sindrome di Smith Lemli Opitz (SLOS)</i></p> <p><i>-La Sindrome di Anderson o "Chylomicron Retention Disease";</i></p>	<p><i>- M a l n u t r i z i o n e</i></p> <p><i>-Malassorbimento</i></p> <p><i>-Epatopatie</i></p> <p><i>-Neoplasie</i></p> <p><i>-Endocrinopatie</i></p> <p><i>-Patologie gravi</i></p> <p><i>cause meno frequenti :</i></p> <p><i>-Infezione e infiammazione cronica</i></p> <p><i>-Malattie ematologiche (anemia, acantocitosi, emorragia intracerebrale)</i></p> <p><i>-Cachessia</i></p> <p><i>-Farmaci ipocolesterolemizzanti</i></p>

## **IPOCOLESTEROLEMIA PRIMARIA**

Le forme primitive di ipocolesterolemia, su base genetica, rappresentano quelle in cui il tratto fenotipico viene trasmesso verticalmente in un nucleo familiare. I difetti genetici alla base della ipocolesterolemia familiare sono molteplici, determinando una notevole eterogeneità clinica e fenotipica.

Negli ultimi anni nuove acquisizioni nel campo della genetica hanno consentito di caratterizzare i difetti molecolari alla base di tale patologia, sebbene in diversi nuclei familiari il difetto genetico non è stato ancora accertato.

La distribuzione dei livelli plasmatici di colesterolo nelle popolazioni occidentali è regolato da interazioni complesse tra geni e fattori ambientali. Soggetti con valori di colesterolo totale (CT), LDL colesterolo (LDL-C) ed apo B inferiori al 5°percentile (inferiori cioè rispettivamente a 128mg/dl, 90mg/dl e 50mg/dl), in assenza di altre patologie che determinano bassi livelli di colesterolo, sono affetti da Ipocolesterolemia primitiva.

## La Ipobetalipoproteinemia Familiare (FHBL)

La Ipobetalipoproteinemia Familiare (FHBL) è una malattia genetica a trasmissione autosomica-dominante caratterizzata da bassi livelli plasmatici di colesterolo ed apolipoproteina B. [17]

Nella maggior parte dei casi, il difetto di base coinvolge il gene per l'apo B.

Il fenotipo FHBL può derivare da due tipi di difetti molecolari: difetti legati al gene apoB o indipendenti da questo gene. La FHBL dovuta a mutazioni del gene apoB può essere associata alla presenza (forme visibili) o assenza (forme invisibili) di forme troncate di apoB evidenziabili nelle lipoproteine plasmatiche.

L'assenza di forme troncate di apo B visibili nelle lipoproteine plasmatiche può derivare da diversi fattori:

- mutazioni che determinano la formazione di apoB troncate di dimensioni inferiori al 25-27% della apoB matura (apoB-25/B-27);
- mutazioni del gene apoB che determinano modificazioni della sequenza aminoacidica.

Nei soggetti affetti da FHBL, eterozigoti per mutazioni del gene dell'apoproteina B, circolano nel plasma almeno due popolazioni di particelle lipoproteiche contenenti apoB, quelle di sintesi epatica normali (VLDL, IDL e LDL) contenenti apoB-100, e lipoproteine contenenti le forme di apoB troncate di sintesi epatica o epatica ed intestinale. [18]

Da tutti gli studi condotti è emerso comunque che il gene dell'apoB è responsabile solo in parte del fenotipo FHBL, altre cause sono da attribuire a mutazioni localizzate su altri geni. La possibilità di forme di FHBL non legate al gene apoB trova inoltre riscontro, nell'osservazione che in alcune grandi famiglie l'analisi dell'aplotipo ha dimostrato una assenza di co-segregazione del fenotipo FHBL con il gene apoB.

Queste forme di FHBL possono essere dovute a difetti di altri geni che controllano l'assemblaggio, la secrezione o il catabolismo delle lipoproteine contenenti apoB. [19]

Clinicamente, i soggetti eterozigoti sono solitamente asintomatici; i soggetti omozigoti possono essere asintomatici o possono presentare caratteristiche fenotipiche e cliniche molto simili ai soggetti con abetalipoproteinemia.

Gli eterozigoti presentano livelli di colesterolo LDL e apoB approssimativamente metà delle concentrazioni normali, mentre gli

omozigoti presentano concentrazioni plasmatiche di apoB molto basse o assenti.

Negli eterozigoti, la concentrazione di colesterolo va da 40 a 180 mg/dl con una media di 90 mg/dl. La concentrazione di trigliceridi va da 15 mg/dl fino al range normale. Non presentano sequele cliniche e non richiedono terapia specifica. Molti dei presunti eterozigoti che manifestano anche un'ipobetalipoproteinemia grave sono probabilmente eterozigosi composte, che portano una seconda mutazione.

E' stato dimostrato che l'accumulo di trigliceridi e la formazione quindi di "fatty liver" è dovuta ad una diminuita capacità di "export" di apoB troncata e trigliceridi. [20]

## **Abetalipoproteinemia o la sindrome di Bassen-Konzweig**

L'Abetalipoproteinemia è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da livelli estremamente bassi di colesterolo totale (20-50mg/dl), LDL-C ed apoB. E' deficitaria o assente la proteina microsomiale che trasferisce i trigliceridi, con malassorbimento dei grassi. Segni clinici e di laboratorio caratteristici sono: retinite pigmentosa, atassia, neuropatia, acantocitosi, steatorrea ed nel plasma si osserva assenza di lipoproteine contenenti apoB, lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL).

Inoltre si ha un ridotto trasporto e assorbimento di grassi che ha come conseguenza un bassissimo livello di colesterolo nel plasma. Può esserci anche insufficienza mentale. [21]

Di solito viene osservato nel periodo neonatale. Nei bambini si presenta con steatorrea ed assenza della crescita, in giovani adulti vi può essere un declino neurologico con perdita dei riflessi tendinei. I gravi problemi neurologici sono dovuti ad un deficit, reversibile, nell'assorbimento di vitamina E. [22]

I difetti a carico della retina sono invece dovuti all'assenza combinata della vitamina A ed E. Il trattamento con la vitamina A nel primo stadio della malattia può ripristinare le funzioni della retina ma non ne può bloccare la graduale e progressiva degenerazione.

Studi recenti hanno indicato che il difetto molecolare risiede nel gene codificante per la “Trygliceride Microsomal Transfer Protein” (MTP) localizzato nel cromosoma 4q22-24 ed organizzato in 18 esoni.

Delezioni dell'estremità C-terminale, di 30 aminoacidi, possono abolire l'attività dell'MTP o sopprimere la dimerizzazione con il protein disulphide isomerase (PDI) responsabile della stabilizzazione del complesso. [23]

Altre mutazioni permettono il legame con il PDI ma non hanno la capacità di trasferire i lipidi, questo dimostra che il dominio C-terminale contiene l'attività catalitica del complesso MTP.

L'assenza completa di MTP nel topo è letale; l'inattivazione fegato-specifica del gene MTP elimina la produzione delle VLDL ed LDL. [24]

Inibendo farmacologicamente l'attività del complesso MTP si osserva sia in vitro che in vivo, una inibizione dose-dipendente della secrezione di lipoproteine contenenti apoB. La iperespressione del MTP negli epatociti stimola la produzione di apoB. [25]

## **Malattia di Tangier**

Malattia di Tangier (o morbo di Tangier) è un raro disordine autosomico recessivo del metabolismo del colesterolo, caratterizzato da livelli ematici estremamente bassi di lipoproteine ad alta densità o colesterolo HDL, riduzione del colesterolo totale e da un aumento dei trigliceridi nel siero. Gli individui con malattia di Tangier presentano ridotta capacità di trasportare il colesterolo all'esterno delle cellule, portando ad una assenza virtuale di lipoproteine ad alta densità (HDL) nel sangue e dall'accumulo di esteri del colesterolo in molti tessuti del corpo: tonsille, fegato, milza, linfonodi, timo, mucosa intestinale, nervi periferici e cornea,causando epatomegalia, splenomegalia, : tonsille iperplastiche di colore arancio, retinite pigmentosa, polineuropatia senso-motoria o sensoria distale recidivante. [26]

La malattia è dovuta alle mutazioni a carico del gene ABCA1, localizzato sul cromosoma 9. Il prodotto proteico del gene ABCA1 è in grado di trasportare colesterolo e fosfolipidi all'esterno delle cellule. [27]



Perché la malattia si manifesti, è necessaria che vi sia una mutazione a carico di entrambi gli alleli di ABCA1. Però, spesso non è possibile individuare fenotipicamente individui portatori sani di malattia.

Gli omozigoti presentano una bassa concentrazione di colesterolo totale, i trigliceridi plasmatici sono frequentemente elevati da 300 a 4000 mg/dl. La concentrazione di apolipoproteina (apo) A-I è estremamente bassa a causa della mancanza di HDL mature e ricche di lipidi, cioè di alfa-HDL che hanno una mobilità elettroforetica di tipo alfa e che rappresentano la maggior parte delle HDL nel plasma normolipidemico. [28]

## **Sindrome di Smith Lemli Opitz (SLOS)**

La sindrome di Smith-Lemli-Opitz è un disordine autosomico recessivo del metabolismo del colesterolo dovuta a un difetto della sintesi del colesterolo secondaria alle mutazioni del gene DHCR7 (11q13.4), che causa un deficit dell'enzima 3 beta-idrossisteroide-delta 7-reduttasi, che converte il 7-deidrocolesterolo (7DHC) in colesterolo. [29]

.Nel 1993 Tint et al. associarono tale sindrome ad un difetto della biosintesi del colesterolo in quanto rilevarono nel plasma dei pazienti affetti da SLOS bassi livelli di colesterolo associati ad alti livelli di 7 deidrocolesterolo. [30]

La sindrome di Smith-Lemli-Opitz (SLOS) è stata la prima in cui è stato descritto un difetto della biosintesi del colesterolo nell'uomo. E' la sindrome più conosciuta , caratterizzata da difetti congeniti multipli , ritardo mentale e disturbi del comportamento. [31]

La malattia è presente alla nascita, anche se le forme lievi possono essere identificate solo durante l'infanzia o nell'età adulta. I pazienti presentano ritardo della crescita e ritardo mentale. I disturbi comportamentali consistono in sintomi autistici, iperattività, comportamento autolesionista e disturbi del sonno.

I difetti strutturali del cervello potenzialmente presenti sono l'ipoplasia o l'agenesia del corpo calloso e l'oloprosencefalia. [32]

A livello cranio-facciale sono comuni la microcefalia (80% dei casi), il restringimento bitemporale, la ptosi, la sella nasale larga con radice corta, le narici anteverse (90% dei casi), il mento piccolo e la micrognazia. In alcuni casi sono stati osservati cataratta, strabismo e nistagmo.

Altri segni clinici sono la palatoschisi (1/3 dei pazienti), la fotosensibilità, la rizomelia e la polidattilia postassiale alle mani e ai piedi, la sindattilia del II-III dito dei piedi (95% dei casi) e i pollici corti a impianto prossimale. Le anomalie dei genitali (pene piccolo, ipospadia, ambiguità genitale) sono frequenti nei maschi (70% dei casi). Possono essere presenti cardiopatie congenite (difetti del setto atriale e ventricolare, pervietà del dotto arterioso, canale atrioventricolare). [33]

Le anomalie gastrointestinali sono frequenti e comprendono i problemi dell'alimentazione, il reflusso gastroesofageo, la stenosi pilorica, la malrotazione e l'aganglionosi del colon. Le analisi di imaging (TAC, risonanza magnetica, ecocardiogramma) sono utili per individuare le malformazioni associate.

La diagnosi prenatale può essere sospettata dall'ecografia fetale e viene confermata dall'analisi del liquido amniotico o dei villi coriali, mediante il dosaggio di 7DHC e l'analisi molecolare, qualora siano state identificate in precedenza nella famiglia le mutazioni del gene DHCR7.

La presa in carico è sintomatica; la maggior parte dei pazienti viene trattata con integrazioni di colesterolo. È in fase di sperimentazione un trattamento che associa la supplementazione di colesterolo con un inibitore dell'HMG CoA reduttasi (simvastatina). La chirurgia è indicata in presenza di disturbi secondari alle malformazioni.

La prognosi dipende dalla gravità della malattia e dalle malformazioni correlate. Le cardiopatie e le malformazioni cerebrali possono essere letali. Alcuni pazienti raggiungono l'età adulta. I pazienti con forme lievi possono vivere e lavorare in centri specializzati.

La diagnosi si basa sul riscontro di un aumento dei valori di 7DHC nel plasma o nei tessuti. La diagnosi viene confermata dall'analisi molecolare. [33]

Non esiste una correlazione diretta tra il genotipo e la severità clinica della sindrome mentre il rapporto tra il colesterolo e gli steroli totali sembra essere un utile marcatore di severità. In generale, a bassi livelli di colesterolo corrisponde una maggiore severità della sindrome.

Storicamente esistono 28 forme di SLOS denominate di tipo I e di tipo II.

La SLOS di tipo I è caratterizzata malformazioni leggere, inoltre i pazienti presentano livelli di colesterolo normali o moderatamente bassi.

Nella SLOS di tipo II le malformazioni sono molto severe, c'è un'incidenza di mortalità molto elevata ed, inoltre, i livelli di colesterolo sono molto bassi (< 10 mg/dL

## **Malattia di Anderson**

La malattia di Anderson è la forma di ipobetalipoproteinemia con assenza selettiva di apoB-48. Sino ad oggi sono stati descritti 35 casi. I soggetti affetti sono tutti in età pediatrica e mostrano delle manifestazioni che consistono in una sindrome da malassorbimento, steatorrea e ritardo di crescita.

L'endoscopia mostra generalmente alterazioni tipiche della mucosa intestinale. Nel plasma dei soggetti affetti si nota assenza di lipoproteine contenenti apoB-48 e assenza di chilomicroni in fase postprandiale, mentre è possibile rilevare la presenza di lipoproteine contenenti apoB-100, sebbene in quantità ridotte.

Inoltre risultano ridotti i livelli plasmatici di HDL, come i livelli totali di lipidi, colesterolo, fosfolipidi, carotenoidi e vitamine liposolubili.

Appare normale l'assorbimento degli acidi grassi e la loro esterificazione da parte delle cellule epiteliali.

Studi istologici condotti su biopsie intestinali hanno rilevato che i villi sono normalmente rappresentati e con lunghezza normale ma gli enterociti sono carichi di vacuoli contenenti materiale adiposo. [34]

L'introduzione di una dieta a basso tenore di lipidi, integrata con vitamine liposolubili (A ed E) ed acidi grassi essenziali provoca una ripresa della crescita ed una attenuazione dei sintomi gastrointestinali.

Recentemente sono state definite le basi molecolari responsabili della sindrome di Anderson; mutazioni del gene SARA2, nel cromosoma 5q31.1, codificante per la proteina Sar1b sono state associate a questo fenotipo. La proteina Sar1-b è una proteina regolatrice legante il GTP, responsabile del complesso di rivestimento delle vescicole COPII adibite al trasporto delle particelle dal RER al Golgi. Le varianti attualmente descritte nel gene SARA2 sono mutazioni missenso che causano in Sar1b alterazioni della conformazione nella tasca di legame per il GTP, riducendo di conseguenza l'affinità di legame con lo stesso GTP e bloccando la formazione delle vescicole COP II. [35]

## **IPOCOLESTEROLEMIA SECONDARIA**

Meccanismi multipli sono stati descritti in diverse malattie e condizioni cliniche che sono state provate ad avere pertinenza con ipocolesterolemie.

### **Malnutrizione**

La malnutrizione è un fenomeno estremamente diffuso, quasi un'epidemia, tanto misconosciuta quanto pericolosa.

La malnutrizione può essere causata sia da un deficit nutrizionale (in tal caso si parla anche di denutrizione) sia da un eccesso di introduzione calorica.

Tra i numerosi e specifici fattori di rischio strettamente associati alla malnutrizione ricordiamo: la presenza di malattie fisiche e/o psichiche, le modificazioni dello stato funzionale legate all'invecchiamento di organi e apparati, la prescrizione di particolari diete, problemi di dentizione e di masticazione, un calo ponderale non desiderato (unintentional weight loss), la disabilità con vari gradi di dipendenza, l'istituzionalizzazione, l'uso cronico di farmaci, l'alcoolismo, la povertà e l'isolamento sociale.

Tra le numerose malattie chiamate in causa nella genesi della malnutrizione ricordiamo il cancro, le patologie dell'apparato gastrointestinale, il cattivo controllo metabolico del diabete, alcune malattie cardiovascolari quali lo scompenso cardiaco e polmonari (BPCO, polmonite), la depressione, la demenza. **[36]**

Il ricorso a farmaci può interferire nello stato nutrizionale, modificando il senso dell'appetito, influenzando negativamente sull'assorbimento dei principi nutritivi e variando il tempo di transito. L'insieme di questi fattori può determinare dunque carenze nutrizionali e vitaminiche importanti che possono provocare a loro volta patologie anche gravi.

Al mancato riconoscimento e trattamento della malnutrizione possono conseguire disfunzione e disabilità di grado considerevoli, riduzione della qualità della vita, insorgenza precoce di malattie, incremento del loro numero.

Ciò determina un aumento della mortalità, un rallentamento dei processi di guarigione, un aumento dei costi legati per il prolungarsi della degenza ospedaliera, un incremento delle complicanze e del numero di ricoveri ospedalieri .

Uno stato di malnutrizione può a sua volta provocare modificazioni nell'assorbimento, nel trasporto, nel metabolismo e nell'eliminazione del colesterolo,causando ipocolesterolemia. **[37]**



Le indagini biochimiche più largamente usate per la valutazione della malnutrizione sono albuminemia, transferrinemia, prealbuminemia, proteina legante il retinolo, ipocolesterolemia e i bassi valori di creatininemia.

## Malassorbimento

Dal momento che i grassi alimentari costituiscono una fonte esogena di lipidi, la denutrizione o il malassorbimento può portare all'ipocolesterolemia.

Malassorbimento può essere causato da:

1) Mancata idrolisi delle macromolecole, dovuta a:

pancreatiti croniche, fibrosi cistica, k pancreatico, Zollinger-Ellison, gastrectomie, ridotta concentrazione di enzimi pancreatici e bicarbonati, ostruzioni biliari, resezioni ileali, contaminazione batterica del tenue, colestasi intraepatica che danno alterazione del circolo enteroepatico della bile e ridotto rilascio di CCK-PZ da enterociti.

2) Il diminuito assorbimento dei grassi

3) Danno esteso al tenue con riduzione della massa di enterociti e malassorbimento generalizzato a tutti i nutrienti. [38]

Il malassorbimento è generalizzato se coinvolge protidi, glucidi, lipidi e causa diarrea con steatorrea; selettivo se riguarda solo una classe di nutrienti. [39]

Il malassorbimento è selettivo se determinato da specifica alterazione biochimica (deficit di lattasi) che impedisce l'assorbimento di quel nutriente. [40]

Pazienti con grave malassorbimento hanno un metabolismo anormale, con bassi livelli di colesterolo nel sangue e spesso alti livelli di trigliceridi (TG).

Diverse patologie possono causare il malassorbimento del colesterolo.

Possono essere secondarie intraluminali, come nell'insufficienza pancreatica, nelle infiammazioni intestinali (Crohn, colite ulcerosa) e resezione intestinale, oppure possono essere associate con alterazioni delle mucose come rilevato nella celiachia, sprue tropicali e dopo forti somministrazioni di neomicina. Il malassorbimento può anche essere causato da disfunzioni linfatiche, come riscontrato nella lymphangiectasia intestinale, il morbo di Whipple e filariasi.

La diminuzione dei livelli di colesterolo nel plasma è stata collegata con l'interruzione del ciclo enteroepatico degli acidi biliari. [39]

I pazienti con malassorbimento grave, hanno un sintesi del colesterolo e una stimolazione della litogenesi aumentata. Il forte aumento della sintesi del colesterolo è riscontrata con presenze di concentrazioni aumentate nel plasma di precursori del colesterolo e di aumentata attività epatica di HMG-CoA reductasi nei pazienti con malassorbimento.

La stimolazione della litogenesi epatica, concorre nella ipertrigliceridemia in certi pazienti, ma probabilmente non è l'unica anormalità metabolica implicata.

Lo stimolo iniziale è considerato il malassorbimento degli acidi biliari, risultante nella perdita della repressione del recettore Farnesoid X (FXR) e nell'espressione del CYP7A1 così da compensare il malassorbimento biliare attraverso un' aumentata sintesi del colesterolo.

L' aumentato uso del colesterolo per la sintesi degli acidi biliari, induce un aumento della sintesi epatica del colesterolo, e pure nella captazione del colesterolo ricco di lipoproteine dal fegato, che poi si traduce in una diminuzione del livello di colesterolo nel sangue. [41]

Brar et al dimostrarono che la celiachia è associata con l' ipocolesterolemia e che una dieta priva di glutini, porta ad un aumento di colesterolo totale e HDL .[42]

In pazienti affetti da pancreatite cronica, l' assorbimento del colesterolo e particolarmente ridotto, primariamente ad una ridotta lipolisi intestinale.

[43]

Il malassorbimento della bile è stato pure portato come ulteriore fattore nello sviluppo dell' ipocolesterolemia in pazienti con pancreatite cronica.[44]

Il malassorbimento inoltre è frequente in pazienti affetti da AIDS, e il malassorbimento dei grassi potrebbe essere un fattore contributivo alla malattia, includendo l' ipocolesterolemia.

## **Epatopatie**

Il fegato è uno degli organi più importanti nel metabolismo energetico, le sue cellule, gli epatociti, sono il luogo più attivo del metabolismo dei lipidi.

L'ipocolesterolemia è frequentemente osservata in gravi insufficienze epatiche croniche .

La maggior parte delle apo-lipoproteine, lipidi endogeni e lipoproteine sono sintetizzate nel fegato, la quale sintesi dipende però dall'integrità della funzionalità cellulare del fegato. [45]

In condizioni fisiologiche normali, il fegato assicura un omeostasi dei lipidi e il metabolismo lipidico. [46]

Nel fegato, il colesterolo è il precursore degli acidi biliari, 24 steroidi dell'acido carbonilico che aiutano la digestione dei cibi, specialmente dei lipidi e quando collegati con gli aminoacidi glicina o taurina, dai sali biliari. [47]

Un basso livello di colesterolo nel sangue è associato con alta percentuale di mortalità, riscontrata in pazienti con cirrosi epatica. [48]

Una patologia cronica del fegato può causare una riduzione di apolipoproteina A e apolipoproteina B. Una deficienza di apolipoproteina B indica abetalipoproteinemia o una ipobetalipoproteinemia congenita; che può portare in un coinvolgimento del fegato di transaminasi elevate, steatosi e cirrosi, mentre la mancanza sia apolipoproteina A e apolipoproteina B, sono una manifestazione di uno stadio avanzato di malattia cronica del fegato, indipendentemente dall' eziologia. [49]

In generale la popolazione italiana e in altre aree ad alta endemia, come l'Europa meridionale e il Giappone, la prevalenza di infezione da HCV è legata all'età, essendo estremamente basso nei bambini e nei giovani adulti e in progressivo aumento a partire dall'età di 40, basato sulla popolazione italiana sondaggi hanno mostrato che la prevalenza di soggetti infetti va oltre i 65 anni da 4 a 33% con un forte gradiente Sud-Nord geografico. [50]

L'epatite C (HCV) è associata con rilevanti abbassamenti dei livelli dei lipidi (TC, LDL, HDL) quando comparati con quelli di individui sani. I livelli di apolipoproteina B (apoB) si correlano negativamente con i carichi virali HCV, e questa scoperta è più pronunciata nei pazienti infetti da HCV 3° genotipo. (Siagris D,2006) [51]

In uno studio giapponese, l'infezione con il genotipo 1b è stato associato con l'ipocolesterolemia . E' stato postulato che la ipobetalipoproteinemia associata con HCV è mediata dalla proteina basilare HCV (HCV core proteine), che ridimensionando il metabolismo dei trigliceridi, conduce alla steatosi. (Yamaguchi A,2005) [53]

Clinicamente, l'ipocolesterolemia nel 3° genotipo è associata con una steatosi più grave, ed un grado più elevato di fibrosi che tende a condurre ad una patologia piu aggressiva . Inoltre aumenta anche il rischio di carcinoma epatocellulare .

### **-la cirrosi epatica**

Di base, livelli sierici di colesterolo inferiori a 100 mg/dl, si identificano in un sottoinsieme di Child-C cirrothic patients con un alto rischio di mortalità nell'arco di un follow-up di 2 anni.

La cirrosi epatica si osserva con maggiore frequenza nell'età presenile,ma non sono rari i casi che insorgono dopo i 60 anni,anche perché l'evoluzione della malattia è lenta e la sintomatologia conclamata può rendersi evidente tardivamente.

La cirrosi è una malattia che si sviluppa quando, per qualsiasi motivo (infezioni da virus e da parassiti, abuso di alcol, malattie autoimmuni, intossicazioni da farmaci e da sostanze chimiche e altro), le cellule del fegato vengono danneggiate e sostituite con tessuto cicatriziale. Si stima che circa il cinque per cento delle persone con cirrosi sviluppino un tumore del fegato. ( D'Arienza A, 1998) [54]

Nell'anziano il problema eziopatogenetico si pone in termini un po' diversi rispetto alle altre età, data l'importanza determinante dei fattori carenziali, in rapporto a diete insufficienti e ad alterazioni della digestione e dell'assorbimento.

È stato ripetutamente sottolineato il fatto che, nel corso dell'invecchiamento, il fegato va incontro a una serie di alterazioni, come la tendenza all'atrofia e alla sclerosi, che favoriscono l'insorgenza di una cirrosi epatica.

Tuttavia, nell'anziano, non è sempre chiaramente dimostrabile lo sconvolgimento strutturale del parenchima epatico, che spesso si mantiene entro limiti modesti, e lo stesso vale anche per gli aspetti macroscopici, con la presenza di granulazioni brunastre, fini e abbastanza uniformi, e non grossolane come nell'adulto.

La sintomatologia della cirrosi epatica nell'età avanzata è in genere attenuata rispetto alle altre età, con maggiore frequenza dei quadri di piccola insufficienza epatica e spesso con assenza per lungo tempo dei



sintomi classici, come l'ascite, l'ipertensione portale, il circolo collaterale, le varici esofagee e le emorragie.

Il quadro umorale, con marcata ipoproteinemia, ipocolesterolemia e ipoalbuminemia, da un lato, e forte ipergammaglobulinemia policlonale, dall'altro. ( Battaile KP,2000) [55]

Nell'anziano una riduzione dell'attività funzionale epatica è in genere ben tollerata ed è spesso silente; e, d'altra parte, è noto dalla fisiopatologia che non si hanno segni clinici di insufficienza epatica anche se il parenchima epatico funzionante è ridotto alla metà. (Petiti JM, 2003) [56]

### **-epatocarcinoma**

I pazienti con epatocarcinoma (HCC), spesso hanno altre patologie epatiche, come epatiti croniche e cirrosi. Tutte queste condizioni sono spesso associate con i lipidi plasmatici e alterazioni lipoproteiniche. Nell'HCC e nelle patologie croniche del fegato, la sintesi e il metabolismo del colesterolo è compromesso. Ciò conduce alla diminuzione del livello di colesterolo nel sangue. [57]

## Neoplasie

Molti studi parlano di una relazione inversa tra il livello di colesterolo nel sangue e mortalità nei tumori in pazienti con neoplasie organiche o ematologiche. (Aixelá M,1997) [58]

Oltre il 50% dei tumori maligni viene riscontrato nei pazienti con età oltre 65anni. I più frequenti sono quello del polmone, del colon e della prostata.

Sappiamo che il cancro porta una diminuita produzione del colesterolo nel fegato. Quindi, livelli bassi di colesterolo potrebbero essere associati con il cancro, ma non lo causano.

Elevati livelli di attività del recettore LDL nelle cellule maligne possono essere un fattore contributivo per l'ipocolesterolemia in alcuni pazienti affetti da tumori. (Peterson C,1985) [59]

Le evidenze che collegano l'ipocolesterolemia a livelli aumentati di rischio di cancro sono controverse.

In una grande ricerca, sono stati monitorati per più di 20 anni pazienti americano-giapponesi, e l'ipocolesterolemia è stata associata con un rischio aumentato di cancro al colon. Questa relazione aumenta allo spostarsi della localizzazione del tumore dal lato sinistro verso il lato destro del colon.

Gli autori suggeriscono che gli effetti preclinici di cancro al colon occulto sono responsabili per questa relazione inversa, ma questi effetti non spiegano l'associazione dell'aumentata ipocolesterolemia nei pazienti che successivamente hanno avuto diagnosticate neoplasie al colon destro. (Nomura AM,1991) [60]

Swanson et al. hanno anche pensato che l'ipocolesterolemia potrebbe essere un fattore predisponente per il carcinoma dell'endometrio. (Swanson CA, 1994) [61]

In uno studio di popolazione norvegese è stato esaminato l'associazione tra i livelli plasmatici dei trigliceridi, del colesterolo totale, del colesterolo LDL, del colesterolo non HDL e del colesterolo HDL e il rischio di sviluppare il tumore endometriale in 31.473 donne. Durante il periodo di follow up di 9 anni, ne sono stati individuati 100 casi. Questo studio ha evidenziato una correlazione positiva tra i livelli plasmatici dei trigliceridi e il rischio del tumore endometriale; mentre non è stata evidenziata nessuna associazione con i livelli plasmatici di colesterolo totale, di colesterolo LDL e HDL. I trigliceridi possono avere un effetto diretto, ma anche altri meccanismi possono essere coinvolti. Alcuni recettori nucleari possono modulare sia il metabolismo lipidico cellulare sia la carcinogenesi. Il PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) può modulare l'omeostasi lipidica e l'adipogenesi [62], come la crescita delle cellule neoplastiche.

Nel tumore endometriale i PPAR $\alpha$  sembra che siano up-regolati ed è stato dimostrato in vitro che il fenofibrato abbia un'azione antiproliferativa sulle cellule neoplastiche. [63]

Sono però necessari ulteriori studi prospettici per meglio capire l'associazione tra i livelli plasmatici dei lipidi e questo tumore.

In una grande ricerca su 9216 persone, l'ipocolesterolemia era fortemente collegata con un aumentato rischio di cancro al fegato. [64]

Inoltre, molti esperimenti condotti su animali hanno scoperto che le statine erano cancerogene a livelli ematici simili a quelli ottenuti da dosi comunemente usate per trattare l'iperlipidemia, la cancerogenicità potrebbe essere dovuta agli effetti delle statine sul colesterolo. [65]

In ogni studio condotto fino ad oggi su roditori, le statine si sono dimostrate cancerogene. [66]

Perché non si è visto la stessa drammatica correlazione anche negli studi sugli uomini? Perché il cancro ci mette molto a manifestarsi e molti degli studi sulle statine non durano più di 2-3 anni.

Tuttavia in uno studio, lo studio "CARE", l'incidenza dei tumori al seno tra coloro che assumevano una statina aumentò del 1500 % . [67]

Nello studio “The Heart Protection Study”, si manifestarono tumori della pelle (escluso il melanoma) in 243 pazienti che assumevano la simvastatina rispetto ai 202 casi registrati nel gruppo controllo (che non assumeva il farmaco). [68]

I produttori delle statine hanno riconosciuto che questi farmaci deprimono il sistema immunitario (effetto che può portare al cancro e a malattie infettive), suggerendone l'impiego nelle artriti e, come immunosoppressore, nei pazienti trapiantati .[69]

Per di più, alcuni studi, hanno collegato l'uso di farmaci che riducono lipidi allo sviluppo del cancro, ha mostrato un significativo aumento di cancro al seno, ricorrenze particolari durante prove di Pravastatina, in individui anziani a rischio vascolare (PROSPER), concludevano che il beneficio di una diminuzione delle morti cardiovascolari venivano controbilanciate da un significativo aumento della mortalità tumorale .

Sebbene molti studi recenti diano dati confortanti riguardo la sicurezza delle statine rispetto alla cancerogenità fino a 10 anni , questo periodo rimane relativamente breve. [70]

In conclusione, prove riguardanti la cancerogenità dell'ipocolesterolemia da studi clinici, è inconclusa, a causa dei risultati discordanti e conflittuali e dell'insoddisfacente durata dei follow-up.

I dati a disposizione non supportano a sufficienza una diretta causa-effetto dei livelli bassi di colesterolo e tumori , piuttosto i dati suggeriscono che l'ipocolesterolemia servirebbe come “marker”, o un indicatore predittivo della malattia. [71]

Le ricerche hanno dimostrato che il colesterolo comincia a diminuire fino ad 8 anni prima che un individuo comincia a morire di cancro, e che quelli con un maggiore abbassamento del colesterolo in un periodo di 4 anni, senza ausili dietetici per la riduzione del colesterolo, sono quelli maggiormente portati a sviluppare il cancro. [72]

Il colesterolo basso non causa il tumore, è il tumore che causa il colesterolo basso.

Coloro che si applicano a ridurre il colesterolo evitando grassi saturi, consumando una dieta altamente nutritiva con abbondanti verdure non hanno una condizione patologica che provoca il loro abbassamento di colesterolo. [73]

Ecco perché nella Cina rurale dove le diete sono quasi vegetariane, i livelli di colesterolo medio sono più bassi e si notano tassi tumorali più bassi, e non più alti. Nello studio, i cinesi con i livelli di minor colesterolo riportano anche livelli tumorali più bassi.

Ovviamente, c'è differenza tra chi detiene un livello basso di colesterolo perché la sua dieta lo implica, e coloro che lo detengono apparentemente per motivi ingiustificati pur conducendo una dieta da patologia cardiaca come la maggior parte del mondo occidentale. [74]

La prognosi del cancro nell'anziano è notevolmente influenzata dalla precocità della diagnosi. Da ciò deriva l'importanza di un'accurata prevenzione primaria ed anche di una corretta interpretazione dei segni e sintomi. Infatti nell'anziano spesso i sintomi sono mascherati dai cambiamenti delle funzioni fisiologiche dovute alla senescenza e dalle frequenti patologie concomitanti. Il ritardo diagnostico, purtroppo comune in questo gruppo di pazienti, è causato sia da fattori legati al paziente che da fattori legati al medico che lo ha in cura. [75]

Per quanto riguarda i primi, sono da considerare la riluttanza degli anziani a sottoporsi agli esami di screening, l'incapacità di riconoscere i sintomi di allarme, il maggiore isolamento, lo stato depressivo, il rifiuto a sottoporsi ad esami approfonditi legati alla convinzione dell'inutilità di eventuali trattamenti aggressivi e alla paura di perdere la propria autonomia.

I fattori che conducono il medico a ritardare la diagnosi di cancro sono in parte gli stessi: il non riconoscimento dei sintomi e segni, interpretati come dipendenti dal declino funzionale, la riluttanza a proporre gli esami di screening, la convinzione che il paziente anziano non sia in grado di sopportare indagini intensive e terapie aggressive. [76]



## **Endocrinopatie**

### **-Ipertiroidismo**

I disordini tiroidei sono ben conosciuti per la loro compromissione del metabolismo lipidico, quindi le disfunzioni tiroidee possono risultare in cambiamenti della composizione del trasporto delle lipoproteine. [77]

Sia l'ipertiroidismo evidente che quello subclinico è associato con livelli ridotti di TC, LDL e HDL . L'ipertiroidismo può anche essere la causa di fondo di inspiegabili aumenti di iperlipidemie . Questi cambiamenti ipolipidemici nell'ipertiroidismo sono spiegati da vari effetti degli ormoni tiroidei sul metabolismo ipoproteico.

Malgrado l'aumentata sintesi epatica del colesterolo de novo, negli stati di ipotiroidismo dovuti ad aumenti di attività HMG-CoA reductasi , i livelli di colesterolo totale e LDL sembrano diminuire nei pazienti con ipertiroidismo, dovuti ad un migliorato recettore LDL – mediante catabolismo di particelle LDL. [78]

e aumentata secrezione di colesterolo nella bile . Inoltre la triiodotironine (T3) migliora l'espressione del gene del recettore LDL e quindi la sua attività . Gli ormoni tiroidei stimolano inoltre l' LPL, che catabolizza i trigliceridi ricchi di lipoproteine .

Il risultato finale di tutti i cambiamenti che abbiamo visto, sono la riduzione nel sangue del TC, LDL e HDL. Comunque i livelli di trigliceridi rimangono immutati , mentre l'effetto della lipoproteina (a) è ancora controversa, perché entrambe diminuiscono o nessuna variazione viene riscontrata .

### **-Disfunzione Surrenale**

Le molecole del colesterolo sono precursori dei ormoni steroidei surrenali. La ghiandola surrenale necessita di un continuo apporto di colesterolo per la biosintesi dei corticosteroidi surrenali, i quali possono essere forniti dall' LDL attraverso la sintesi locale. [79]

Così, almeno teoricamente, l'ipocolesterolemia sarebbe associata con l'ipocortisolemia, e sotto stress, la produzione di cortisolo potrebbe non essere sufficiente per proteggere dal danno cellulare. Quindi, pazienti critici, saranno predisposti a disfunzioni surrenali. Benché alcuni studi sostengono l'ipotesi , molti autori hanno dimostrato che in effetti questo non avviene . [80]

Studi condotti su animali trattati con Nafenopina (ipolipidemico) hanno dimostrato che nonostante il significativo abbassamento del colesterolo, non vi sono state alterazioni del corticosterone nel sangue e dell'aldosterone .

Questo probabilmente, a causa dell'aumentata sintesi del colesterolo endogeno, come risultato della compensazione dell'ipertrofia del reticolo endoplasmatico . Inoltre, uno studio sui pazienti adulti a cui venivano somministrati 80mg di HMG CoA inibitore di reduttasi Simvastatina per due mesi, risultavano che malgrado il 36% di riduzione del livello totale di colesterolo, non vi erano effetti contrari sull'ACTH.

In sintesi: non vi sono sufficienti prove per sostenere o rigettare l'ipotesi che l'ipocolesterolemia porti disfunzioni surrenali. **[81]**

## **Altre patologie**

I livelli di colesterolo totale scendono all'inizio di una malattia acuta grave e ritornano normali durante la guarigione. [82]

Meccanismi multipli influenzano l'ipocolesterolemia in pazienti critici, e questi includono: down-regulation della sintesi epatica, probabilmente dovuta alla diminuita produzione del precursore del colesterolo, in particolare lanosterolo e lathosterolo, perdita di apoproteine in ustioni, catabolismo del colesterolo aumentato, basse concentrazioni di colesterolo associate con alti livelli di citokine come interleukina (IL)-6 e IL-10.

L'ipocolesterolemia è stata anche riscontrata in pazienti con grave pielonefrite acuta, traumi maggiori, quelli con le sindrome disfunzioni multiorganiche, ustioni, sepsi, e in pazienti sottoposti a interventi chirurgici.

Più in evidenza, è che l'ipocolesterolemia, non è solamente un marker per il grado di severità della malattia, ma può anche predisporre malatti gravi a sepsi e difetti surrenali, può portare un significato aumento del rischio di mortalità. [83]

Nella setticemia meningococcica Vermont et al. hanno dimostrato che il colesterolo totale, HDL e livelli LDL in entrata, si relazionano inversamente con la severità della malattia e i livelli di cortisolo. **[84]**

La severità dell'ipocolesterolemia nella sepsi è direttamente collegata alla gravità della fase acuta di risposta. **[85]**

Nei pazienti con traumi maggiori, Dunham et al. hanno dimostrato che l'ipocolesterolemia aumenta con la guarigione da malattie acute, ma continua con la disfunzione organica o il sopraggiungere di infezione.

**[86]**

Studi suggeriscono che le lipoproteine hanno un ruolo nel legare e neutralizzare le endotossine. **[87]**

## Infezione

Le infezioni acute e croniche, batteriche, virali e parassitarie possono indurre ipocolesterolemia, a causa del loro effetto cronico delle citochine sul metabolismo ipoproteico.

Nel 1911, Chuffard et al, sono stati i primi a riportare l'ipocolesterolemia nei pazienti con tubercolosi. [88]

Da allora, l'ipocolesterolemia transitoria e l'ipertrigliceridemia sono stati spesso attenzionati durante le fasi acute delle infezioni batteriche. [89]

Nel 1920, Kipp, notò un'associazione tra il grado di ipocolesterolemia e la serietà dell'infezione. Questi cambiamenti sono mediati da differenti citochine come IL-1 e il tumor necrosis factor-alfa (TNF $\alpha$ ), che sono coinvolti durante la fase acuta della sepsi. In pazienti critici, i livelli del colesterolo basso suggeriscono un'infezione in corso. Alcuni autori ritengono che l'ipocolesterolemia sia un marker per gli inizi di infezioni, ancora più sensibile della leucocitosi.

Inoltre, l'ipocolesterolemia era fortemente collegata con l'intensità della fase acuta della sepsi, come la Proteina C Reattiva (PCR).

Dal momento che i parassiti hanno bisogno di nutrirsi del colesterolo dell'ospite per condurre un'infezione, in teoria, un'infezione parassitica può causare bassi livelli di colesterolo nel plasma.

Molti autori hanno dimostrato che l'ipocolesterolemia ha il massimo valore predittivo (96%) dei parametri biologici per la diagnosi della malaria. [90]

La leishmaniosi è stata anche segnalata come causa di ipocolesterolemia. [91]

HIV è associata con l'ipocolesterolemia durante la fase asintomatica ed è associata con specifiche alterazioni nelle funzioni immuni, suggerendo che l'ipocolesterolemia potrebbe essere un marker utile nella progressione della malattia. [92]

## **Infiammazione cronica**

Variazioni dei livelli lipidici nel sangue sono ben conosciuti in una fase acuta di infiammazione. Un' infiammazione cronica può anche produrre ipocolesterolemia dovuta a effetti cronici delle citokine pro infiammatorie sul metabolismo lipoproteico.

Bologna et al hanno scoperto un' importante relazione tra TNF e l'IL-6 ed il grado di ipocolesterolemia in pazienti emodializzati. [93]

Ripolles et al hanno dimostrato che il livello di colesterolo era più basso nei pazienti con un' infiammazione attiva all'intestino, rispetto al resto del gruppo di controllo. L'ipocolesterolemia è stata anche riscontrata in pazienti con disturbi reumatici. [94]

Inoltre l'anoressia che accompagna i disturbi infiammatori può contribuire all'effetto ipolipidico delle citokine proinfiammatorie a produrre ipocolesterolemia in queste condizioni.



## **Malattie ematiche**

### **-Anemia**

L'ipocolesterolemia è stata descritta in vari tipi di anemia cronica. Alcuni studi hanno suggerito che questi pazienti hanno un ridotto rischio di arteriosclerosi. [95]

I tipi di anemia che sono stati riportati ad avere associazioni con la ipocolesterolemia sono : anemia da deficit congenito di eritropoietina , sferocitosi congenita, anemia da distruzione cellulare, beta-talassemia, anemia aplastica ed anemia sideroblastica. [96]

L'esatta etiologia dell' ipocolesterolemia nei pazienti anemici non è conosciuta, e i dati a disposizione non sono sufficienti, ma ad ogni modo, molti studi descrivono vari meccanismi. [97]

Alcuni autori hanno anche suggerito che l'ipocolesterolemia potrebbe essere la causa piuttosto che la conseguenza dell'anemia, che sarebbe spiegato dal fatto che la mancanza di colesterolo porta alla rigidità degli eritrociti, rendendoli più inclini alla distruzione. [98]

L'ipocolesterolemia tende ad accadere in pazienti con anemia cronica ed attività di eritropoietina aumenta. È stato supposto che questo sia dovuto all'aumentato bisogno di colesterolo dalle cellule eritroidi proliferanti .

Alcuni ricercatori hanno dimostrato l'ipocolesterolemia in pazienti con anemia aplastica e l'hanno correlata con l'elevato livello serico del fattore di stimolazione macrofagico (M-CSF), che è conosciuto già per avere proprietà riduttive del colesterolo.

Hanno concluso, che livelli bassi di lipidi nel sangue, portano a serie disfunzioni nel midollo osseo in questi pazienti, e che possono aiutarli a predire al risposta terapeutica di ogni caso di anemia aplastica.

Altri ricercatori hanno dimostrato un significativo aumento nel sangue del colesterolo a seguito di splenectomia in pazienti con splenomegalia e con ipocolesterolemia preoperatoria. Suggestiscono un possibile ruolo della milza nel metabolismo lipidico in questi pazienti. [99]

Bjerve et al. hanno riportato un caso di anemia sideroblastica e ipocolesteolemia dovuta ad autoanticorpi contro LDL, causanti un incrementato catabolismo LDL . Un altro studio animale suggerisce che l'ipocolesterolemia nei topi anemici è collegata ad una diminuzione della sintesi epatica del colesterolo. [100]

## **L'acantocitosi**

Dal momento che il 44% della membrana cellulare è composta da lipidi, essi risultano essere il maggior componente. Le membrane cellulari sono assolutamente essenziali per la sopravvivenza cellulare, così come per le funzioni biologiche .[101]

Non è conosciuto quanto dovrebbe essere basso il livello di colesterolo per comprometterne la composizione e la funzione, ma alcuni indizi indiretti portano un po' di luce su questo argomento. Gli acantociti sono densi, i globuli rossi sono contratti, con molte irregolarità proiezioni spiniformi sulla superficie, dovuta all'anormale fluidità della membrana. L'acantocitosi è conosciuta come un tratto clinico della abetalipoproteinemia ed è stata anche riscontrata ad essere associata con l'ipocolesterolemia nei disordini celiaci.

Nel caso più tardo, gli acantociti scomparirono dopo due settimane, dopo l'inizio di una dieta priva di glutine . L'acantocitosi è stata pure riscontrata con l'ipobetalipoproteinemia in livelli avanzati di malattie croniche del fegato .

L'esatto meccanismo della formazione degli acantociti non è chiaro.[102]

In un recente studio condotto sugli animali, l'Atorvastatina causava forti abbassamenti di colesterolo e un più alto contenuto di fosfolipidi contenuti nelle membrane dei globuli rossi, con conseguente abbassamento della proporzione del colesterolo/fosfolipidi. Sebbene questi cambiamenti strutturali non sono stati associati con nessuna reazione reologica avversa, mostrano però che l'ipolipidemia può essere associata con i cambiamenti dei lipidi delle membrane cellulose. **[103]**

## **Emorragia intracerebrale (ICH)**

L'emorragia intracerebrale conta circa il 10% dei tutti gli ictus, e porta a un grave tasso di mortalità e disabilita, come il decesso entro 30 giorni arriva al 50% .

Molti studi hanno dimostrato un basso livello di colesterolo come un fattore di rischio per ICH. Altri riportano che l'ipocolesterolemia ha funzione protettiva contro ICH .

Iribarren et al descrissero l'associazione tra basso livello di colesterolo nel sangue e le emorragie cerebrali in anziani.

Un basso tasso di colesterolo e' associato ad un aumento del rischio di emorragia cerebrale, ma solo nelle persone anziane. La conferma viene da un vasto studio epidemiologico americano .

Diversi studi avevano in effetti già' evidenziato un aumento del rischio di emorragia cerebrale, ma non di emorragie sub-aracnoidee nelle persone che avevano un basso tasso di colesterolo. Per confermare questi dati, gli autori dello studio sul sistema di cure (managed care) Kaiser Permanente nel nord della California hanno analizzato i dati delle 61.756 persone arruolate, seguite dal 1978 al 1993.

In questo periodo, si sono verificate 386 emorragie cerebrali (201 negli uomini, il 29% fatali, e 185 nelle donne, il 42% fatali). Essi hanno trovato che l'associazione tra un tasso di colesterolo totale al di sotto del decimo percentile, cioè al di sotto di 1,78 g/l e il rischio emorragico intracerebrale, ma solo nelle persone anziane con più di 65 anni.

Negli uomini, il rischio è risultato 2,72 volte superiore (dopo aggiustamento degli altri fattori di rischio), mentre nelle donne era salito di 2,23, ma a causa del basso numero di casi la relazione non può dirsi significativa. Al contrario negli uomini e nelle donne di età inferiore a 65 anni, il rischio di emorragia cerebrale per un basso tasso di colesterolo rimane inferiore a quello degli individui con un valore più alto del 10.mo percentile.

Consapevoli senza dubbio delle conseguenze che in termini di sanità pubblica potrebbe avere la diffusione di questi risultati, gli autori sottolineano che "comunque le emorragie cerebrali corrispondono a solo il 10% degli ictus e che l'aumento del rischio si avrebbe solo nelle persone anziane (e probabilmente solo negli uomini, in quanto i dati relativi alle donne non sono significativi)" **[104]**

In un altro studio sui giovani pazienti, l'ipocolesterolemia ( $\leq 160$ mg/dl) è stata riscontrata nel 35% dei pazienti con ICH, paragonata a solo il 13% affetti solo da ipertensione .

L'ipocolesterolemia era più comune in pazienti con ICH <20 anni che in quello con ICH criptogenico. Altri autori ipotizzano che l'ipocolesterolemia <160mg/dl (4.14 mmol/l) possa essere un fattore di rischio per emorragica intracerebrale, in pazienti sani .**[105]**

La causa della correlazione non è chiara; ma alcune ricerche hanno proposto che le interazioni con alta pressione diastolica e basso livello di colesterolo , indeboliscono l'endotelio delle arterie intracerebrali

## **Cachessia**

La cachessia è uno stato di profondo deperimento generale, caratterizzato da debolezza, senso di prostrazione, rallentamento delle capacità psichiche, perdita di appetito e riduzione delle masse adipose e muscolari. Capita spesso e volentieri all'internista di dover individuare le patologie che sottendono questo sintomo, cioè il dimagrimento e la perdita di peso, con astenia generalizzata. In genere si tratta di pazienti che hanno il diabete e non lo sanno, mangiano, bevono ed urinano in continuazione e perdono peso e massa muscolare magra, oppure di pazienti neoplastici, specialmente con tumore del polmone o dell'apparato digerente. [106]

La cachessia è espressione di diverse condizioni.

I pazienti cachettici con il cancro, in effetti hanno un turnover proteico generale molto più veloce di quello di pazienti non cancerosi, che sembra poter essere messo in relazione alla produzione, da parte del tumore, di citochine quali: il Tumor Necrosis Factor (TNF $\alpha$ ) e l'interleuchina 1 (IL1), che agirebbero, appunto, stimolando la proteolisi ed il catabolismo-Cachessia neoplastica: tipica dei pazienti colpiti da tumori maligni in fase pre-terminale (specie se localizzati all'apparato digerente, all'esofago o allo stomaco), ha un'eziologia complessa in cui entrano in gioco differenti meccanismi (anoressia, alterazione del



metabolismo glucidico e liberazione di sostanze prodotte sia dal tumore che dall'ospite, capaci di influenzare il metabolismo spostandolo verso il catabolismo); rappresenta spesso la caratteristica più debilitante di questo processo morboso. La cachessia neoplastica è una sindrome paraneoplastica gravemente debilitante, che si caratterizza per una precoce perdita di peso, mancanza di appetito, ma anche e soprattutto per una perdita di massa muscolare, con deplezione dei depositi adiposi e profonde alterazioni metaboliche. Essa influenza negativamente la qualità di vita dei pazienti neoplastici. [107]

Oggi non viene più considerata un evento terminale ma è vista come la conseguenza finale di una serie di alterazioni metaboliche e biomolecolari che insorgono molto precocemente durante si è visto che è sostanzialmente non reversibile con i comuni trattamenti nutrizionali, metabolici. La patogenesi della perdita di massa muscolare in corso di neoplasia non è stata ancora completamente chiarita, poiché dipende da fattori disparati, ma sembra principalmente da un disequilibrio tra velocità di sintesi e di degradazione proteica a livello muscolare, dove esiste un ruolo giuocato dal sistema proteolitico della ubiquitina/proteasoma ATP-dipendente nella accelerata degradazione proteica muscolare.

## **Il ruolo dei farmaci riduttori di colesterolo**

I riduttori di colesterolo, in particolare le statine, sono comunemente usate per ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare. Studi recenti mostrano che il rischio cardiovascolare è proporzionale al livello di riduzione dell'LDL.

Per questo motivo l' American National Cholesterol Education Program raccomanda una strategia più aggressiva della riduzione di lipidi per pazienti con patologie cardiovascolari. Questo significa che l'LDL dovrebbe essere <70mg/dl (1.81 mmol/l).

Sebbene ridurre il colesterolo a questi livelli è più protettivo in pazienti ad alto rischio, le possibili complicanze potrebbero neutralizzare o anche superare i benefici. Per esempio, l'ipocolesterolemia è stata associata con l'aumentato rischio di tumori colorettali, tumore dell'endometrio e tumore del fegato.

Oltre ai noti effetti sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari delle statine, è stato suggerito che questa classe di farmaci sia efficace anche in tutta una serie di malattie, come demenza, sclerosi multipla, artrite reumatoide, fratture.

Vi sono numerose prove che le statine possono avere effetti potenziali anticancro. Infatti studi epidemiologici indicano un considerevole effetto sulla riduzione del cancro nei consumatori di statine.

Recenti studi hanno osservato una riduzione del rischio di tumori specifici, quali quello coloretale, della mammella, prostata, polmoni, pancreas. Il team di ricerca del National Cancer Institute, Università del Michigan Cancer Center, ha identificato un gene che è stato associato con la protezione delle statine contro il cancro del colon-retto. **[108]**

Tuttavia nessuno di questi risultati è stato confermato in studi randomizzati per cui non possono essere considerati come prove di evidenza che le statine prevengono il cancro. Numerosi studi clinici inizialmente designati per studiare gli effetti delle statine sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari avevano come endpoint secondari la valutazione dell'incidenza del cancro, ma il piccolo numero di tumori osservati limitava la potenza statistica di rivelare un'associazione fra uso di statine e rischio di cancro. **[109]**

Sono ormai numerose le evidenze scientifiche che suggeriscono un ruolo delle statine anche nel trattamento di patologie diverse dalle dislipidemie, come l'Alzheimer e l'osteoporosi.

Inoltre, alcuni studi, collegano direttamente l'uso dei riduttori di colesterolo allo sviluppo di tumori. Il CARE, riporta un significativo aumento di tumore alla mammella [110], mentre i test sulla Pravastatina in individui anziani a rischio di patologie vascolari (PROSPER) concludono che il significativo aumento di mortalità tumorale controbilancia i benefici della riduzione dei decessi cardiovascolari .

Inoltre, il colesterolo alto è stato riscontrato essere predittivo contro l'emorragia intracerebrale [111], e per questo i riduttori di colesterolo potrebbero aumentare il rischio di ICH, almeno in teoria. Ancora, molti studi dimostrano che l'ipocolesterolemia è un fattore di rischio per ICH.

[112]

Considerando queste prove, ci si potrebbe preoccupare sul potenziale effetto deleterio indotto dai farmaci riduttori. Si dovrebbe valutare ogni caso individualmente, alla luce degli odierni trattamenti aggressivi dell'iperlipidemia.

## **STUDIO SPERIMENTALE**

### **PAZIENTI E METODI**

Sulla base dei dati ottenuti in questo studio possiamo affermare che in numerose patologie si ha un'alterazione del metabolismo lipidico e ipoproteico che può riflettersi nella comparsa di una ipocolesterolemia secondaria.

Al fine di dimostrare tale affermazione è stato effettuato uno studio su un campione di 123 pazienti con un'età media di  $67 \pm 7$  anni afferenti al nostro Dipartimento in regime ambulatoriale dal gennaio 2009 al giugno 2011 con valori sierici di colesterolo totale inferiori di 150 mg/dl.

Le patologie prese in considerazione sono malassorbimento, epatopatie, neoplasie e anemie.

Tra questi pazienti, 54 erano affetti dai carcinomi, 47 dalle varie patologie che riguardano fegato, 15 da sindrome di malassorbimento e 7 da anemie, con una prevalenza di soggetti di sesso maschile, per un totale di 98 maschi e 25 femmine.

<b>Neoplasie</b>	54
<b>Epatopatie</b>	47
<b>Malassorbimento</b>	15
<b>Anemie</b>	7
<b>Totale</b>	123

---

**Tabella 1.** Campione dei pazienti presi in esame

Di ciascun paziente è stata presa in esame la storia clinica mediante l'analisi delle cartelle cliniche, con particolare attenzione al riscontro anamnestico delle patologie in grado di esercitare un ruolo eziologico nella comparsa di un'ipocolesterolemia secondaria.

Le neoplasie prese in considerazione ,includono tumori di varie origini, di grado avanzato, con o senza metastasi.

Le epatopatie riguardano patologie croniche del fegato di varie cause, più frequentemente riscontrate erano epatopatie virali con una steatosi più grave, ed un grado più elevato di fibrosi che tende a condurre ad una patologia più aggressiva, come cirrosi epatica o carcinoma epatocellulare.

I pazienti affetti da sindrome di malassorbimento, avevano di base più frequentemente una malattia infiammatoria intestinale cronica (es. Morbo di Crohn, Rettocolite ulcerosa, Colon irritabile, ect), oppure resezione intestinale, oppure alterazioni delle mucose come rilevato nella celiachia.

I tipi di anemia che sono stati più riportati ad avere associazioni con la ipocolesterolemia nel nostro gruppo di pazienti sono : anemia perniziosa e anemia sideropenia.

Il gruppo dei nostri pazienti presentava all'ingresso le seguenti caratteristiche generali:

<b><i>Colesterolo totale mg/dl</i></b>	<b><i>121±3</i></b>
<b><i>Età</i></b>	<b><i>67±7</i></b>
<b><i>Pressione art. D</i></b>	<b><i>130±8</i></b>
<b><i>Pressione art. S</i></b>	<b><i>81±6</i></b>
<b><i>Frequenza</i></b>	<b><i>78±8</i></b>
<b><i>M/F</i></b>	<b><i>98/25</i></b>

**Tabella 2.** Caratteristiche generali

I campioni di sangue sono stati ottenuti dai pazienti dopo un digiuno notturno di 12 ore. I campioni di sangue venoso sono stati prelevati dai pazienti tra le 08.00 e le 10.00. Il plasma è stato ottenuto usando tubi a vuoto contenente EDTA i quali sottoposti a centrifuga a 3000g per 15 min a 4°C. Subito dopo la centrifugazione, i campioni di plasma sono stati congelati e stoccati a -80°C. Il colesterolo totale è stato misurato utilizzando il metodo comunemente adottato oggi nei laboratori è il metodo enzimatico (CHOD/POD/Trinder) .

Il National Cholesterol Education Program (NCEP) statunitense raccomanda che i valori ottenuti dai singoli laboratori non si discostino dal valore del metodo di riferimento per più del 3%, e che i metodi di misura abbiano imprecisione (come CV) inferiore al 3%. L'errore totale ( $CV + 1.96 \times \text{scostamento sistemico} \%$ ) deve essere  $< 8.9\%$

<b>Neoplasie</b>	<b>43.9 %</b>
<b>Epatopatie</b>	<b>38.2 %</b>
<b>Malassorbimento</b>	<b>12.2 %</b>
<b>Anemie</b>	<b>5.7 %</b>

**Tabella 4.** Valore percentuale



## CONCLUSIONI

L'ipocolesterolemia è una condizione frequente che si riscontra in circa il 2-3% di individui apparentemente sani, e fino al 6% di pazienti ospedalizzati. Può essere secondaria anche a patologie molto gravi (es. neoplasie, gravi epatopatie) ed esserne una manifestazione.

Nel nostro studio abbiamo riscontrato le percentuali più elevate di soggetti con ipocolesterolemia nei gruppi di pazienti affetti da tumori in stadio avanzato (43.9 %) ed epatopatie gravi (38.2 %).

Esiste una correlazione positiva tra bassi livelli di colesterolo e rischio di mortalità per varie cause, in particolare nei pazienti con basso performance status.

Vari studi epidemiologici affermarono, che in pazienti ospedalizzati, più basso era il livello di colesterolo nel sangue, più alto era il tasso di mortalità. Dimostrarono anche l'aumento della mortalità da 39% al 71% al calo dei livelli di colesterolo da  $<77.2\text{mg/dl}$  ( $2\text{mmol/dl}$ ) a  $<58\text{mg/dl}$  ( $1.5\text{mmol/l}$ ).

L'ipocolesterolemia inspiegabile dovrebbe essere sempre indagata per le sue possibili cause. Vi sono numerose patologie, come neoplasie, epatopatie, patologie gravi, endocrinopatie, che possono causare la comparsa di un'ipocolesterolemia severa.

Le prove a supporto della cancerogenicità dell'ipocolesterolemia sull'uomo sono inconsistenti. I dati a disposizione suggeriscono che bassi livelli di colesterolo costituiscano una manifestazione secondaria ed un indicatore di neoplasia. L'ipocolesterolemia può anche essere un fattore predisponente per emorragie cerebrali intracraniche, infezioni, ed essere un indice di sepsi.

In conclusione, non è chiaro, tuttavia, se l'ipocolesterolemia sia in qualche modo responsabile di queste malattie o ne rappresenti semplicemente una conseguenza, comportandosi quindi come un semplice marker di scarsa salute e non come fattore di rischio.

Il nostro studio è particolarmente inteso a sottolineare l'importanza clinica dell'ipocolesterolemia. Sovente ci concentriamo unicamente sulla gestione, talora aggressiva, dell'ipercolesterolemia e delle sue complicanze, ma non dobbiamo incorrere nell'errore di sottovalutare l'impatto clinico dell'ipocolesterolemia e delle sue possibili cause e complicanze.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. Crit Care. 2003 Dec;7(6):413-4. Epub 2003 Oct 6.
- 2) M.W. King, S. Marchesini. (EN) Lipid digestion and Lipoproteins. 21 nov 2008.
- 3) Myant N.B (1990)-Cholesterol metabolism.Academic Press,Inc., New York
- 4) Tyburg L.B.M, 1989) Tyburg L.B.M, Geleen M.J e van Golde L.M.G (1989)- Regulation of the biosynthesis of triacylglycerol, phosphatidylcholine and phosphatidylethanolmine in the liver.Biochim.Biophys.Acta,1004:1
- 5) Marchesini, 2002;Cholesterol and Bile Metabolism,National Heart, Lung, and Blood Institute.
- 6) Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. Circulation 2001; 104: 2376-83.
- 7) Olson RE. Evolution of ideas about the nutritional value of dietary fat: introduction.J Nutr. 1998 Feb;128(2 Suppl):421S-422S

- 8) Lukas J, Groshen S, Saffari B, Niu N, Reles A, Wen WH, Felix J, Jones LA, Hall FL, Press MF. (WAF1/Cip1 gene polymorphism and expression in carcinomas of the breast, ovary, and endometrium. *Am J Pathol.* 1997 Jan;150(1):167-75.
- 9) Richardson JP, Hricz L. Risk factors for the development of bacteremia in nursing home patients. *Arch Fam Med.* 1995;4(9):785-9.
- 10) Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism.* 1997; 46(6):625-33.
- 11) Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, Mantero-Atienza E, Baum MK. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med.* 1993; 94(5):515-9.
- 12) Oster P, Muchowski H, Heuck CC, Schlierf G. The prognostic significance of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Klin Wochenschr.* 1981,3; 59(15):85760.
- 13) Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, Milionis HJ. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of

delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Aug 9;6:525-39. Review.

- 14) Lévesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. *Presse Med.* 1991;23;20(39):1935
- 15) Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig.* 1994; 72(12):939-43.
- 16) Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W. Hypocholesterolaemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem.* 1999; 36(5):613-6.
- 17) Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res.* 2003 May;44(5):878-83
- 18) Kane JP, Havel RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited*
- 19) Pulai JJ, Zakeri H, Kwok PY, Kim JH, Wu J, Schonfeld G. Donor splice mutation (665 + 1 G\_T) in familial hypobetalipoproteinemia with no detectable apoB truncation. *Am J Med Genet.* 1998 Nov
- 20) Fouchier SW, Sankatsing RR, Peter J, Castillo S, Pocovi M, Alonso R, Kastelein JJ, Defesche JC. High frequency of APOB gene mutations

- causing familial hypobetalipoproteinaemia in patients of Dutch and Spanish descent. *J Med Genet.* 2005
- 21) Kane JP, Havel RJ, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.** 8th ed. ... May **18** 2001;292(5520):1394-8.
  - 22) Kayden HJ, Traber MG, Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentration of vitamin E in humans. *J Lipid Res* 1993. 34: 343-358
  - 23) Chang BH-J, Liao W, et al. Liver specific inactivation of the abetalipoproteinemia gene completely abrogates very low density lipoprotein/low density lipoprotein production in a viable conditional knockout mouse. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 6051-6055
  - 24) Liao W, Yeung S-CJ, Chan L. Proteasome-mediated degradation of apolipoprotein B targets both nascent peptides cotranslationally before translocation and full-length apolipoprotein B after translocation into the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1998; 273:27225-27230
  - 25) Kolovou GD, Mikhailidis DP, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, Cokkinos DV. Tangier disease four decades of research: a reflection of the importance of HDL. *Curr Med Chem.* 2006;13(7):771-82).
  - 26) Probst MC, Thumann H, Aslanidis C, Langmann T, Buechler C, Patsch W, Baralle FE, Dallinga-Thie GM, Geisel J, Keller C, Menys VC,

- Schmitz G. Screening for functional sequence variations and mutations in ABCA1. *Atherosclerosis*. 2004 Aug;175(2):269-79).
- 27) Koseki M, Matsuyama A, Nakatani K, Inagaki M, Nakaoka H, Kawase R, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Sandoval JC, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Matsuura F, Nishida M, Ishigami M, Hirano K, Sakane N, Kumon Y, Suehiro T, Nakamura T, Shimomura I, Yamashita S. Impaired insulin secretion in four Tangier disease patients with ABCA1 mutations. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Jun;16(3):292-6.
- 28) -Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M et al: Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8181–8186
- 29) Tint GS, Salen G, Batta AK, Shefer S, Irons M, Elias ER, Abuelo DN, Johnson VP, Lambert M, Lutz R, et al. Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variants of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):82-7
- 30) Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK: Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993; 341: 1414
- 31) Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI: Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 98: 191–200
- 32) Kelley RI, Hennekam RC: The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000; 37: 321–335

- 33) Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S, Rudling M, Myrdal U, Annesi G, Naik S, Meadows N, Quattrone A, Islam SA, Naoumova RP, Angelin B, Infante R, Levy E, Roy CC, Freemont PS, Scott J, Shoulders CC. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet.* 2003 May; 34(1): 29-3.
- 34) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR; Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003 Feb 18;138(4):338-46.
- 35) Stewart J. Nutritional status of older patients admitted to hospital for surgery.; *Br J Community Nurs.* 2011 Nov;
- 36) Vitale E. An evaluation of the association of malnutrition with nosocomial infections in elderly patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011
- 37) Kotler DP. Human immunodeficiency virus-related wasting: malabsorption syndromes. *Semin Oncol.* 1998; 25 (2Suppl 6):70-5.
- 38) Akerlund JE, Björkhem I, Angelin B, Liljeqvist L, Einarsson K. Apparent selective bile acid malabsorption as a consequence of ileal exclusion: effects on bile acid, cholesterol, and lipoprotein metabolism. *Gut.* 1994 Aug;35(8):1116-20.



- 39) Nakamura T, 1994) Nakamura T, Takebe K, Yamada N, Arai Y, Tando Y, Terada A, Ishii M, Kikuchi H, Machida K, Imamura K. Bile acid malabsorption as a cause of hypocholesterolemia seen in patients with chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1994; 16 (2-3):165-9
- 40) Akerlund JE, Reihner E, Angelin B, Rudling M, Ewerth S, Björkhem I, Einarsson K. Hepatic metabolism of cholesterol in Crohn's disease. Effect of partial resection of ileum. *Gastroenterology.* 1991 Apr;100(4):1046-53.
- 41) Brar P, Kwon GY, Holleran S, Bai D, Tall AR, Ramakrishnan R, Green PH. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. *Am J Med.* 2006;119(9):786-90.
- 42) Vuoristo M, Väänänen H, Miettinen TA. Cholesterol malabsorption in pancreatic insufficiency: effects of enzyme substitution. *Gastroenterology.* 1992; 102(2):647-55.
- 43) Nakamura T, Takebe K, Yamada N, Arai Y, Tando Y, Terada A, Ishii M, Kikuchi H, Machida K, Imamura K. Bile acid malabsorption as a cause of hypocholesterolemia seen in patients with chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1994; 16 (2-3):165-9.
- 44) Pawlina W. Professionalism and anatomy: How do these two terms define our role? *Clin Anat.* 2006 Jul;19(5):391-2.

- 45) Fredrickson DT. Relevance of the Inter-Society Commission for Heart Disease Resources to the aging population. *J Am Geriatr Soc.* 1972 Sep;20(9):417-20.
- 46) Murray RK, Fleischmann BK, Kotlikoff MI. Receptor-activated Ca influx in human airway smooth muscle: use of Ca imaging and perforated patch-clamp techniques. *Am J Physiol.* 1993 Feb;264(2 Pt 1):C485-90
- 47) Hsiao C, Miqdadi J. Hypolipidemia Impacts Mortality in Patients with HIV and Hepatitis C Co-infection. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 42:27-30.
- 48) Shah SS, Desai HG. Apolipoprotein deficiency and chronic liver disease. *J Assoc Physicians India.* 2001; 49:274-8.
- 49) Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Sep;24(9):755-60.
- 50) Bellentani S, G pozzato, Saccoccio G et al. I fattori clinici corso e rischio di malattia epatica da virus dell'epatite C correlati nella popolazione generale. *Gut relazione dello studio Dionysos: Gut* 1999 44:874-880
- 51) Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A, Thomopoulos K, Starakis I, Tsamandas AC, Labropoulou-

- Karatza C. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat.* 2006;13(1):56-61
- 52) Sharp D, Ricci B, Kiennzle B, Lin MC, Wetterau JR,. Human microsomal triglyceride transfer protein large subunit gene structure. *Biochemistry* 1994. 33: 9057-9061
- 53) Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, Ohishi W, Hyogo H, Nomura S, et al . Hepatitis C virus core protein modulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1361-71.
- 54) D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1998; 33(11):1213-8
- 55) Battaile KP, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: the first malformation syndrome associated with defective cholesterol synthesis. *Mol Genet Metab.* 2000 Sep-Oct;71(1-2):154-62. Review. Erratum in: *Mol Genet Metab* 2001 May;73(1):114-5.
- 56) Petit JM, Benichou M, Duvillard L, Jooste V, Bour JB, Minello A, et al . Hepatitis C virus associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis and liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1150-4

- 57) Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1030-7
- 58) Aixalá M, Sarandria CN, Speroni JG. Hypocholesterolemia in hematologic neoplasms. *Sangre (Barc)*. 1997; 42(1):7-10
- 59) Peterson C, Vitols S, Rudling M, Blomgren H, Edsmyr F, Skoog L. Hypocholesterolemia in cancer patients may be caused by elevated LDL receptor activities in malignant cells. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1985; 2(3):143-7.
- 60) Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Prospective study of serum cholesterol levels and large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83(19):1403-7.
- 61) Swanson CA, Potischman N, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD, Hoover RN, Brinton LA. Endometrial cancer risk in relation to serum lipids and lipoprotein levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994
- 62) Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. PPAR $\gamma$  2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev*. 1994 May 15; 8(10):1224-34
- 63) Ota K, Ito K, Suzuki T, Saito S, Tamura M, Hayashi S, Okamura K, Sasano H, Yaegashi N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

and growth inhibition by its ligands in uterine endometrial carcinoma.

Clin Cancer Res. 2006

- 64) Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; Nippon Data80 Research Group. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? J Intern Med. 2003; 253(2):169-80.
- 65) Ravnskov U, Rosch PJ, Sutter MC, Houston MC. Should we lower cholesterol as much as possible? BMJ 2006; 332:1330-1332
- 66) Newman TB, Hulley SB. JAMA 1996;27:55-60  
-Sacks FM and others. N Eng J Med 1996;385:1001-1009.  
(Sacks FM,1996)
- 67) Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002).
- 68) Leung BP and others. J Immunol. Feb 2003 170(3);1524-30;
- 69) Steven J Haas, Rosana Hage-Ali, Mark Nelson. Long term safety of statins should be monitored. BMJ. 2006; 333:656
- 70) Muller CP, Trilling B, Steinke B. The prognostic significance of total serum cholesterol in patients with Hodgkin's disease. Cancer. 1992; 15;69(4):1042-6.
- 71) Brown MS, Reddy KR, Jeffers LJ, Schiff ER. Misdiagnosis of echinococcal cyst disease of the liver. Am J Gastroenterol. 1986 Oct;81(10):984-7.

- 72) Peterson C, Vitols S, Rudling M, Blomgren H, Edsmyr F, Skoog L. Hypocholesterolemia in cancer patients may be caused by elevated LDL receptor activities in malignant cells. *Med Oncol Tumor Pharmacother.* 1985; 2(3):143-7.
- 73) Joseph AB, Wroblewski BA. Potentially toxic serum concentrations of desipramine after discontinuation of valproic acid. *Brain Inj.* 1993 Sep-Oct; 7(5):463-5.
- 74) Tomiki Y, Suda S, Tanaka M, Okuzawa A, Matsuda M, Ishibiki Y, Sakamoto K, Kamano T, Tsurumaru M, Watanabe Y. Reduced low-density-lipoprotein cholesterol causing low serum cholesterol levels in gastrointestinal cancer: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004; 23(2):233-40.
- 75) Bielecka-Dąbrowa A, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J.* 2011; 5:35-40. Epub 2011 Feb 24.
- 76) Evagelos N, Liberopoulos, Moses S, Elisaf. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *HORMONES* 2002, 1(4):218-223
- 77) Kung A, Pang R, Lander I, Lam K, Janus E. Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1995; 41:226

- 79) Elissalde GS, Wagner GG, Craig TM, Elissalde MH, Rowe L. Hypocholesterolemia and hypocortisolemia in acute and terminal *Babesia bovis* infections. *Vet Parasitol.* 1983;12(1):1-11
- 80) Mazzocchi G, Robba C, Rebuffat P, Belloni AS, Nussdorfer GG. Effects of the hypolipidemic drug nafenopin on the zona fasciculata of the rat adrenal cortex: a correlated biochemical and stereological study. *Anat Rec.* 1982; 204(3):245-54.
- 81) Robba C, Mazzocchi G, Gottardo G, Nussdorfer GG. Effects of the hypolipidemic drug nafenopin on the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex: morphological counterparts of functional alterations. *Anat Anz.* 1986; 161(1):35-41
- 82) Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2006; 22(1):1519.
- 83) Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, Masutti F, Cristianini G, Tiribelli C. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut.* 1999 Jun;44(6):874-80.
- 84) Vermont CL, den Brinker M, Kâkeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF, de Groot R, Hazelzet JA. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med.* 2005; 33(7):1610-5.

- 85) )Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. The relationship between plasma cholesterol, amino acids and acute phase proteins in sepsis. *Amino Acids*. 2004; 27(1):97-100.
- 86) Dunham CM, Fealk MH, Sever WE. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection. *Crit Care*. 2003; 7(6):R145-53.
- 87) Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Read TE, Kane JP, Jones AL, Eichbaum EB, Bland GF & Rapp JH. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993; 91:1028\_1034
- 88) Romeo G. A case of Still-Chauffard disease in a boy with tuberculous hilar adenopathy treated with isoniazid & cortisone. *Minerva Med*. 1957 Sep 8; 48(72):2865-8.
- 89) Bentz MH, Magnette J. Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin. 120 cases. *Rev Med Interne*. 1998; 19 (3):168-72.
- 90) Badiaga S, Barrau K, Parola P, Brouqui P, Delmont J. Contribution of nonspecific laboratory test to the diagnosis of malaria in febrile travelers returning from endemic areas: value of hypocholesterolemia. *J Travel Med*. 2002; 9(3):117-21.



- 91) Liberopoulos E, Alexandridis G, Bairaktari E, Elisaf M. Severe hypocholesterolemia with reduced serum lipoprotein (a) in a patient with visceral leishmaniasis. *Ann Clin Lab Sci.* 2002;32(3):305-8.
- 92) Keréveur A, Cambillau M, Kazatchkine M, Moatti N. Lipoprotein anomalies in HIV infections. *Ann Med Interne (Paris).* 1996; 147(5):333-43.
- 93) Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(1):107-14
- 94) Ripollés Piquer B, Nazih H, Bourreille A, Segain JP, Huvelin JM, Galmiche JP, Bard JM. Altered lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease: consequences on the cholesterol efflux capacity of serum using Fu5AH cell system. *Metabolism.* 2006, Jul; 55(7):980-8.
- 95) Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol.* 2007; 82(3):199-202.
- 96) Bjerve KS, Evensen SA, Stray-Pedersen S, Skrede S. On the pathogenesis of acquired hypo-beta-lipoproteinemia. A case associated with sideroblastic anemia. *Acta Med Scand.* 1982;211(4):313-8.

- 97) Yokoyama M, Suto Y, Sato H, Arai K, Waga S, Kitazawa J, Maruyama H, Ito E. Low serum lipids suggest severe bone marrow failure in children with aplastic anemia. *Pediatr Int.* 2000;42(6):613-9.
- 98) Pok SJ, Deutsch E, Nemesánszky E, Sas G, Pálos LA, Bräuer H, Rahlfs V, Schomann C. Cholesterol deficiency. A pathogenetic factor in chronic anemias? Preliminary report of a study in three states. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1980; 122 Suppl 3:S123-31.
- 99) Asai K, Kuzuya M, Naito M, Funaki C, Kuzuya F. Effects of splenectomy on serum lipids and experimental atherosclerosis. *Angiology.* 1988; 39(6):497-504
- 100) Au YP, Schilling RF. Relationship between anemia and cholesterol metabolism in 'sex-linked anemic' (gene symbol, sla) mouse. *Biochim Biophys Acta.* 1986;4; 883(2):242-6.
- 101) Maxfield FR, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature.* 2005; 1:438(7068):612-21.
- 102) Gladder EB, Lukens JN, Acanthocytic disorders, In: Lee GL, Foerster J, Poraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1999;1150-1151.
- 103) Uyuklu M, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of decreased plasma cholesterol by atorvastatin treatment on erythrocyte mechanical properties. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; 36(1):25-33

- 104) Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke*. 1996 Nov;27(11):1993-8.
- 105) Broderick J, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 1992; 326:733-736.
- 106) Lee SJ, Glass DJ. Treating cancer cachexia to treat cancer. *Skelet Muscle*. 2011 Jan 24;1(1):2
- 107) Laviano A, Seelaender M, Sanchez-Lara K, Gioulbasanis I, Molfino A, Rossi Fanelli F. Beyond anorexia-cachexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: Supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy? *Eur J Pharmacol*. 2011 Sep;668 Suppl 1:S87-90. Epub 2011 Jul 2
- 108) Gazzo P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, Santoro A, Laezza C, Bifulco M. Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer. *Pharmacol Rev*. 2011
- 109) Graaf M, Beiderbeck A, Egberts A et al. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol* 2004;22:2388-94.
- 110) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial

infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:100

111) Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 1996; 27:2020–2025.

112) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med*. 1989; 320:904–910.