

Ao6



Maria Antonietta Lepore

**Apoliproteine, rischio cardiovascolare  
e neurovegetativo**

Studi prospettici e aspetti analitici





Aracne editrice

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

Copyright © MMXIX  
Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

[www.gioacchinoonoratieditore.it](http://www.gioacchinoonoratieditore.it)  
[info@gioacchinoonoratieditore.it](mailto:info@gioacchinoonoratieditore.it)

via Vittorio Veneto, 20  
00020 Canterano (RM)  
(06) 45551463

ISBN 978-88-255-2541-0

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: luglio 2019

# Indice

- 7 *Summary*
- 9 *Riassunto*
- 11 *Introduzione*
- 17 *Capitolo I*  
*Polimorfismi genetici correlati ad eventi cardiovascolari*
- 39 *Capitolo II*  
*Studio prospettico nella prevenzione primaria del sistema cardio-vascolare e neurovegetativo*
- 41 *Capitolo III*  
*Correlazione tra vitamina E, vitamina A, colesterolo e trigliceridi*
- 45 *Conclusioni*
- 47 *Bibliografia*



## Summary

Apolipoprotein B and apolipoprotein E are a major scientific discovery for assessing cardiovascular risk in the cornerstone measurement for last 10 years. Recently has been demonstrated that both are a better measure of circulating LDL cholesterol concentration and are more reliable marker risk. Its are growing support for weigh the pros and cons of apo B and E measurement for monitoring patients at risk for cardiovascular disease. In this work the use of Apo B and Apo and LDL-cholesterol should be considered to evaluate cardiovascular risk disease and evaluate the superiority of two apolipoproteins, primary and secondary prevention, residual cardiovascular risk, risk management and analytical aspects. The measurement of LDL-C is the cornerstone of the cardiovascular risk assessment and for the verification of the effectiveness of the therapy adopted.

The advantages of the measure of apo B and apo E compared to that of LDL-C have been evaluated and discussed. It was considered that it was necessary to include the dosages of the concentration of these two apolipoproteins and to direct attention only on the concentration of LDL-C to correctly evaluate the risk of cardiovascular and neurovegetative disease.

**Key words:** Apolipoprotein B, Apolipoprotein E, LDL-Cholesterol, risk cardiovascular and neurovegetative.





## Riassunto

Apolipoproteina B e apolipoproteina E sono le più importanti scoperte scientifiche per il rischio cardiovascolare negli ultimi dieci anni. Recentemente, è stato dimostrato che entrambe le apolipoproteine rappresentano una misura migliore rispetto alla concentrazione di colesterolo LDL circolante e i più attendibili marker di rischio.

Le determinazioni della apolipoproteina B e della apolipoproteina E rappresentano un passo importante quali marker di rischio cardiovascolare e, insieme alla concentrazione di LDL-colesterolo, sono in grado di valutare il rischio di patologie cardiovascolari. In questo studio, è stata considerata la superiorità di apo B e apo E rispetto a LDL-C, la prevenzione primaria e secondaria, il rischio cardiovascolare residuo, la gestione di tale rischio e gli aspetti prospettici e analitici. Nonostante la determinazione di LDL-colesterolo resti il punto stabile, essenziale e utile per accertare la validità dell'efficacia della terapia adottata, è necessario valutare anche i vantaggi delle misure di apo B e apo E, per non indirizzare l'attenzione soltanto sulla determinazione di LDL-colesterolo che, sebbene importante, non può, da solo, effettuare una corretta e definitiva valutazione di rischio di malattie cardiovascolari e neurovegetative.

Parole chiave: Apolipoproteina B, Apolipoproteina E, LDL-Colesterolo, Rischio cardiovascolare e neurovegetativo.



## Introduzione

I fattori di rischio principali delle malattie cardiovascolari, che detengono il primato tra le cause di morte nel mondo occidentale, sono la familiarità, il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il fumo, lo stress.

Le cause di queste patologie sono multifattoriali, alcune determinate anche dallo stile di vita, quali l'inattività fisica, le abitudini alimentari e il fumo, altre, come le dislipidemie, l'ipertensione arteriosa e il diabete sono modificabili anche farmacologicamente.

In questo lavoro osservazionale è stato considerato con particolare attenzione il ruolo dell'ipercolesterolemia nella genesi del rischio cardiovascolare individuale e sono state attentamente analizzate le opzioni terapeutiche disponibili per la riduzione del colesterolo sierico totale e frazionato. Inoltre, sono stati delineati i percorsi diagnostici e terapeutici per la gestione clinica dei pazienti con ipercolesterolemia.

L'autore ha indirizzato l'attenzione verso l'individuazione di marcatori legati a cicli metabolici, quali il processo coagulativo e infiammatorio e a livello genico.

La misura del colesterolo LDL è il punto stabile ed essenziale per la valutazione del rischio di patologie cardiovascolari e per la verifica della terapia adottata. Tuttavia, è stata raggiunta la convinzione, confermata dalla letteratura recente, che due apolipoproteine, B e E, fossero marker validamente rappresentativi di rischio cardiovascolare.

Studi genetici e osservazionali hanno stabilito il ruolo cruciale di queste due apolipoproteine nello sviluppo di patologie cardiovascolari e hanno confermato l'esistenza di una relazione lineare tra apo B, apo E, C-LDL, mortalità e incidenza di malattie cardiovascolari.

Sono stati considerati i vantaggi di misurare le concentrazioni di LDL-colesterolo, apolipoproteina B e apolipoproteina E, per valutare correttamente e attentamente il rischio e/o monitorare la terapia.

Sono stati considerati, inoltre, gli studi prospettici in prevenzione primaria e secondaria, la gestione del rischio, il rischio cardiovascolare

residuo, gli aspetti prospettici ed analitici per non focalizzare l'attenzione soltanto sulla determinazione di LDL-colesterolo, confermando che le determinazioni di apo B e apo E migliorano la possibilità di prevenire il rischio associato alle malattie cardiovascolari.

Le apolipoproteine costituiscono la parte proteica, priva di lipidi, delle lipoproteine e svolgono un ruolo fondamentale nel trasporto dei lipidi nel plasma.

L'apolipoproteina E è una proteina con peso molecolare di 34000 D, presente nei chilomicroni, nei residui di questi, nelle IDL, HDL e VLDL ed ha la funzione principale di trasportare il colesterolo.

È una classe di proteine coinvolte nel metabolismo dei grassi, nelle patologie cardiovascolari e nella malattia di Alzheimer.

Il gene apo E, situato sul cromosoma 19, è polimorfo con tre isoforme, ossia conformazioni strutturali diverse della stessa proteina: ApoE $\epsilon$ 2, ApoE $\epsilon$ 3, ApoE $\epsilon$ 4, che corrispondono a tre forme alleliche differenti  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4 e differiscono tra loro solo per pochi amminoacidi, che, tuttavia, alterano la struttura e la funzione dell'apo E, con varie conseguenze fisiologiche. L'allele  $\epsilon$ 2 si lega poco ai recettori della superficie cellulare, è responsabile della ridotta eliminazione dei grassi alimentari, è associato ad un rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare precoce, influenza lo sviluppo della malattia di Alzheimer con compromissione della funzione cognitiva.

Nei tessuti periferici apo E è sintetizzato dai macrofagi e dal fegato e media il metabolismo del colesterolo. Nel sistema nervoso centrale apo E è prodotto dagli astrociti e trasporta il colesterolo ai neuroni mediante i recettori che appartengono alla famiglia dei geni del recettore delle VDL e IDL.

L'apo E è il più importante vettore del colesterolo intracranico. È formata da circa 300 amminoacidi con oltre 3000 coppie di basi azotate. La regione C-terminale è idrofobica e ha un sito che lega il recettore per LDL; la regione N-terminale contiene quattro eliche antiparallele idrofile.

L'apo E svolge un ruolo molto importante nel catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi e colesterolo. Ha la funzione di trasportare lipidi, vitamine liposolubili e il colesterolo nel sistema linfatico ed ematico.

Studi recenti condotti su vaste popolazioni caucasiche di soggetti con infarto miocardico acuto hanno rilevato che l'allele  $\epsilon$ 4 dell'apo E

è uno dei principali fattori di rischio genetico per le patologie cardiovascolari e neurovegetative. Infatti, i portatori di questo allele hanno valori più alti di C-LDL e colesterolo totale ed è più frequente nei soggetti affetti dal morbo di Alzheimer. Gli stessi studi hanno confermato come la presenza del genotipo apoE $\epsilon$ 4 in omozigosi, cioè con combinazione  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4, determina un aumento di circa 20 volte il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer ed è associata a circa il 65% dei casi di questo morbo ad insorgenza tardiva, producendone una prolessi di oltre dieci anni. In eterozigosi, apo $\epsilon$ 4 determina un aumento di circa 5 volte il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer. Il rischio, tuttavia, non è quantificabile e, attualmente, non è possibile prevedere, anche attraverso l'indagine dell'analisi molecolare chi si ammalerà di questa malattia, perché non tutte le persone portatrici dell'allele  $\epsilon$ 4 sviluppano la malattia di Alzheimer e non tutte le persone che hanno sviluppato l'Alzheimer sono portatori dell'allele  $\epsilon$ 4.

La genotipizzazione dell'apo E ha un dato attuale soltanto indicativo che, da solo, non deve e non può elaborare una diagnosi, anche perché l'allele  $\epsilon$ 4 potrebbe essere presente anche in una piccola percentuale di persone sane.

La malattia di Alzheimer è caratterizzata da accumuli di aggregati extracellulari di proteina  $\beta$ -amiloide sotto forma di placche. La proteina precursore dell'amiloide (APP) è una proteina posta solo in parte all'interno della membrana cellulare e, nella maggior parte, all'esterno. Essa è molto importante per la riparazione cellulare e, quindi, per la sopravvivenza delle cellule.

L'APP può essere tagliata in frammenti da alcune proteasi, operando tagli enzimatici proteolitici, sotto il controllo di altre due proteasi: le preseniline 1 e 2.

Le preseniline sono proteine che hanno la funzione di tagliare la proteina amiloide e il loro funzionamento alterato produce l'accumulo di proteina amiloide, responsabile della malattia di Alzheimer.

Il gene della presenilina 1 (gene PSEN1), localizzato sul cromosoma 21, individuato mediante l'analisi di mutazione in sequenziamento automatico, causa la malattia di Alzheimer ad esordio precoce (30-50 anni). Sono state identificate circa 100 differenti mutazioni di questo gene che rappresentano la causa più comune di origine genetica del morbo di Alzheimer familiare in pazienti con forme ad esordio precoce.

Il gene della presenilina 2 (PSEN2), localizzato sul cromosoma 1 è mutato nella forma ad insorgenza tardiva e viene diagnosticata nelle famiglie con vari casi di questa stessa malattia che si manifesta dopo 70 anni di età.

La malattia di Alzheimer è una patologia degenerativa delle cellule cerebrali che provoca demenza e un lento ma progressivo declino della memoria e di tutte le funzioni intellettive, alterandone il comportamento. Si tratta di un processo degenerativo che distrugge progressivamente i neuroni, coinvolgendo i gangli contenenti acetilcolina, neurotrasmettitore fondamentale per la comunicazione sinaptica, con successive modificazioni cerebrali, quali l'impossibilità di trasmettere gli impulsi nervosi, provocando la morte dei neuroni stessi, con conseguente atrofia cerebrale associata ad una eccessiva produzione di proteina  $\beta$ -amiloide, generata, a sua volta, dalla Proteina Precursore dell'Amiloide, posta all'interno della membrana cellulare e, parzialmente, all'esterno.

L'APP è formata da tre frammenti enzimatici:  $\alpha$ -secretasi,  $\beta$ -secretasi,  $\gamma$ -secretasi, che operano tagli proteolitici funzionali favorendo la degradazione della APP con accumulo, quindi, di proteina  $\beta$ -amiloide in eccesso. Le forme di Alzheimer, sporadiche, familiari, precoci e/o tardive, presentano mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA) caratterizzate da anomalie strutturali della cresta mitocondriale e deficit dei complessi della catena respiratoria con compromissione della respirazione mitocondriale, delezioni multiple di mtDNA.

Nelle recente letteratura, sono stati riscontrati vari ruoli fisiopatologici importanti nei mitocondri e in differenti altri processi cellulari chiave associati alla malattia di Alzheimer, riconducibili a queste mutazioni.

Il mtDNA modula, inoltre, l'apoptosi cellulare e le espressioni della regolazione trascrizionale.

Le mutazioni individuate responsabili della malattia di Alzheimer possono condurre all'identificazione di nuovi target terapeutici.

L'identificazione dei determinanti genetici di queste malattie può condurre alla scelta di strategie diagnostiche, prognostiche, terapeutiche, preventive e, soprattutto, evidenziare il ruolo di varianti genetiche nello sviluppo di questa malattia. È necessario prendere in considerazione studi più a lungo termine per identificare nuovi fattori genetici predittivi di suscettibilità individuale per far notare i fattori di rischio

prima che la patologia mostri i tratti sintomatici. Un recente studio condotto negli Stati Uniti (CARDIA, Coronary Artery Risk Development in Adults) ha messo in risalto come nella popolazione il profilo di rischio sfavorevole, quale colesterolo totale  $\geq 200$  mg/dl, C-LDL  $\geq 120$  mg/dl, pressione arteriosa  $\geq 160/90$ , senza terapia farmacologia, è indice di mortalità per causa cardiovascolare, mantenendo costantemente un alto rischio durante la vita.

Tuttavia, soggetti che hanno numerosi fattori di rischio combinati possiedono livelli di rischio cardiovascolare sempre molto elevati.

La prevenzione del rischio ha lo scopo di facilitare la stima della probabilità di episodi cardiovascolari, anche fatali, in individui senza segni e/o sintomi di malattia classificati a rischio alto, moderato, basso.

Le linee guida sostengono che la riduzione del C-LDL è un intervento fondamentale per diminuire il rischio cardiovascolare con variazioni di stile di vita e/o con terapia farmacologia, in particolar modo attraverso le statine da sempre efficaci e sicure, in grado, da sole, di ridurre significativamente anche il colesterolo totale, mediante l'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A redattasi (HMG-Coa) con un rapporto rischi/benefici favorevole.

Numerose metanalisi di trial controllati hanno confermato i benefici del trattamento farmacologico con le statine, evidenziando una riduzione di colesterolo totale e di C-LDL associata a una diminuzione di circa il 30% di nuovi episodi cardiovascolari.

Lo stile di vita, che deve sempre accompagnare l'approccio farmacologico, ha una importante e positiva ripercussione a lungo termine sulla salute, la farmacoterapia, invece, deve essere considerata attentamente per confrontarla ed equilibrarla con la comorbilità e i potenziali effetti collaterali.