



NON ESISTONO “COLESTEROLI BUONI”

L'EQUIVOCO DELL'HDL

L'editoriale (*Personal view*) che inaugura l'ultimo numero *online* di *Lancet Diabetes & Endocrinology* (1) potrebbe essere inserito in una moderna edizione del *Dictionnaire des idées reçues* (2) adattata alla Medicina. Parliamo della cosiddetta “ipotesi del colesterolo buono”, avanzata da Grofman nel 1966 e perfezionata da Miller (3) un decennio dopo, secondo la quale “la riduzione della concentrazione sierica della lipoproteina ad alta densità (HDL) nel plasma può danneggiare i meccanismi di *clearance* fisiologica del colesterolo da parte della parete arteriosa e, in tal modo, accelerare i processi aterosclerotici”. In realtà questa ipotesi non si è mai tradotta in un'efficace azione terapeutica e tutti i tentativi farmacologici di aumentare la quota di HDL abbozzati in questi anni non hanno mostrato alcun effetto o hanno apportato al massimo benefici del tutto marginali sugli esiti cardio-vascolari (CV). Addirittura sono riportati casi di aumentata mortalità in soggetti con elevata concentrazione di colesterolo HDL (HDL-C).

La spiegazione del “**paradosso dell'HDL**” (come è stato definito) si trova, secondo i due autori del contributo in oggetto, soprattutto nella mancata distinzione tra HDL e HDL-C. Al momento della formulazione dell'ipotesi (quasi 50 anni fa), era tecnicamente impossibile misurare accuratamente tutte le componenti di HDL. Si è finito per utilizzare il solo colesterolo come marcatore surrogato dell'intera molecola. In realtà, **HDL risulta composta da una miscela di diverse centinaia di specie lipidiche**, che il test attualmente in uso nei laboratori clinici non è in grado di misurare. Nel corso degli anni questa confusione non è mai stata chiarita. Per tale motivo si sono susseguiti i **tentativi di intervenire sulla concentrazione di HDL-C**, per aumentarne la presenza oltre la soglia ritenuta sicura: 1 mmol/L (39 mg/dL) nel maschio e 1.3 mmol/L (50 mg/dL) nella donna. I risultati, come si è detto, **sono stati deludenti**. In particolare, tutta la categoria degli inibitori delle proteine trasportatrici degli esteri colesterinici (CEPT), ma anche i fibrati e la niacina, hanno prodotto esiti modestissimi anche quando studiati in modelli di randomizzazione mendeliana (un modello epidemiologico che valuta la varianza genetica nella definizione causale dei fattori di rischio).

La chiave del mistero risiede nel fatto che il test utilizzato in clinica non riflette il **complesso ruolo della molecola**. Nell'efficace rappresentazione degli autori di questo editoriale, HDL è descritto come un treno della metropolitana, in cui i vagoni sono costituiti dalla componente proteica di HDL, l'apolipoproteina A1,





AME per una Medicina Sostenibile

mentre i passeggeri sono le centinaia di differenti molecole lipidiche di cui il colesterolo rappresenta una discreta rappresentanza ma non certo l'unica specie. Il capolinea di questa immaginaria rete ferroviaria è il fegato, in cui i passeggeri (i lipidi) scendono e subiscono una serie di trasformazioni metaboliche, mentre le carrozze vengono ripulite e poi rimesse in circolo per un nuovo carico. Nel paragone "ferroviario", il test HDL-C che utilizziamo in laboratorio può essere considerato una semplice fotografia istantanea dei vagoni, nella quale si riconoscono solo i passeggeri "colesterolo": la foto potrebbe far credere che il sistema di "smaltimento" dei lipidi aterogeni stia funzionando al meglio semplicemente perché "passano più vagoni". Ma se un guasto sulla linea provoca un intasamento di "carrozze" (aumento della concentrazione sierica di HDL-C), i "passeggeri" (le molecole di colesterolo) sono costretti a scendere in fermate intermedie, nelle quali vanno a provocare danni metabolici. Secondo gli autori dell'editoriale, il modellino ferroviario è anche in grado di spiegare efficacemente il fallimento di molti farmaci inibitori di CEPT, che aumentano HDL-C solo perché bloccano il trasferimento del colesterolo ad altre lipoproteine, tra cui le LDL: il flusso di "folla" non verrebbe smaltito, ma solo deviato all'interno dell'organismo.

Questo ingorgo nel sistema di trasporto diventa addirittura congestionato nel caso di pazienti con diabete tipo 2. È noto che in questi pazienti esiste una caratteristica insulino-resistenza, che è all'origine di un aumento significativo dei trigliceridi (4), trasportati sui "vagoni" VLDL. Nelle stazioni di scambio, i "passeggeri" trigliceridi cambiano carrozza e salgono sui "vagoni" HDL in cambio di "passeggeri" colesterolo. In tal modo diminuisce la concentrazione sierica di HDL-C. In questo passaggio, le particelle di HDL escono ridimensionate, meno stabili e, in definitiva, più facilmente captate dal sistema di sorveglianza *scavenger*, col risultato di un ulteriore abbassamento del livello HDL-C. Diminuiscono anche i "vagoni", cioè le proteine di trasporto, compromettendo il retro-trasferimento del colesterolo al fegato e provocando una perdita delle altre funzionalità protettive di HDL. In realtà, e specialmente nei pazienti diabetici, l'intervento di meccanismi alternativi (tra cui la glicazione e l'ossidazione) è in grado di mascherare la riduzione di HDL-C totale. In tal modo, il dato clinico risulta incoerente con l'effetto fisiopatologico (un aumento del rischio CV). Evidentemente, **una singola "istantanea" di "passeggeri" (HDL-C) e di "carrozze" (ApoA1) non è una strategia adeguata a valutare l'efficienza complessiva del sistema** di trasporto e neppure le molteplici, differenti funzioni di queste particelle, specialmente in scenari complicati come il diabete tipo 2.

Oggi finalmente ci sarebbe la possibilità tecnica di misurare le centinaia di lipidi e la novantina di proteine che contribuiscono alla composizione delle particelle HDL, e teoricamente ci sono le premesse per la scoperta di marcatori più accurati e forse addirittura causali per la malattia aterosclerotica rispetto



AME per una Medicina Sostenibile

all'attuale HDL-C (4). C'è particolare interesse sul conteggio delle particelle e sui dettagli strutturali in grado di spiegare alcune funzioni chiave, come ad esempio la capacità di efflusso del colesterolo (primo passo del processo di retro-trasferimento del colesterolo), che è maggiormente correlata con le malattie CV rispetto alla semplice concentrazione di HDL-C. Purtroppo, la tecnica analitica è notevolmente complessa e difficilmente troverà applicazione sulla strumentazione automatizzata; pertanto, non è prevedibile un suo utilizzo estensivo.

Più promettente sembra essere la valutazione di altri componenti, diversi dal colesterolo, con importanti attività di protezione contro l'ateroma. In attesa di queste novità, si potrebbe rivalutare l'utilità clinica di HDL-C nel contesto di quanto si conosce della complessità della biologia dell'HDL. Nonostante tutte le sue imperfezioni, si tratta di un parametro ancora ampiamente utilizzato nella valutazione del rischio CV, accanto ai trigliceridi e all'LDL-C. Tuttavia, il dogma che "più ce n'è, meglio è" va ridimensionato. È cruciale **evitare eccessi di generalizzazione prognostica sulla base della sola concentrazione di HDL-C e anche proporre terapie finalizzate esclusivamente o prevalentemente a modificare la concentrazione di HDL-C.** Vanno invece implementate strategie volte alle molteplici sfaccettature dei fattori di rischio modificabili e alle comorbidità, chiaramente correlate agli esiti. Specialmente nei pazienti con diabete tipo 2, questa intricata rete di inter-relazioni non è per nulla riflessa dalla semplice concentrazione sierica di HDL-C.

Quale futuro per le terapie pro-HDL?

Il persistente risultato negativo di tutti gli studi finora completati ha indotto un certo pessimismo sulla possibilità che con questi farmaci si riesca a far regredire o almeno stabilizzare la placca aterosclerotica nelle malattie CV. Le molecole studiate presentano una significativa variabilità farmaco-dinamica e farmaco-cinetica; inoltre, non si è ottenuto un consenso sulle posologie appropriate e molti studi sono stati progettati in modo incoerente. Studi randomizzati e controllati di due mimetici a basso contenuto di HDL (CER-001 e MDCO-216) non hanno dimostrato alcuna riduzione della placca in pazienti con sindrome coronarica acuta. Si tratta di farmaci che "mimano" l'attività delle particelle nascenti di HDL: come carrozze di metropolitana vuote, possono raccogliere e trasportare velocemente i lipidi per impedire il deposito aterosclerotico. In realtà sembrano agire più nella stabilizzazione della placca piuttosto che nella sua riduzione. Questi studi sono stati criticati per l'appropriatezza della posologia, la durata dello studio e la scelta degli *end-point* primari. Un altro farmaco, CSL112, è arrivato in fase 3, utilizzando una dose circa 25 volte maggiore di CER-001 e 4 volte più alta di MDCO-216. In questo studio, che dovrebbe concludersi nel



AME per una Medicina Sostenibile

2021, sono coinvolti pazienti con sindrome coronarica acuta, per i quali si intende valutare gli eventi avversi CV maggiori (morte CV, infarto miocardio, *ictus*). Il CSL112 ha un profilo di sicurezza superiore al suo predecessore (CSL111). C'è inoltre un crescente interesse per l'impiego di questa molecola nel diabete tipo 2 (6).

Conclusioni

Nei 40 anni trascorsi dallo spuntare dell'ipotesi HDL, si è continuato a etichettare HDL-C come il "colesterolo buono", capace di offrire protezione contro le malattie CV. Questa pratica ha comportato un'imbarazzante confusione nel momento in cui i principali studi indirizzati a verificare le proprietà terapeutiche dei farmaci in grado di aumentare la concentrazione sierica di HDL-C hanno più o meno clamorosamente deluso le attese. A ciò ha fatto seguito una comprensibile diffidenza verso il parametro sierico e verso le strategie terapeutiche che ne derivavano. Con il progredire delle conoscenze sulla complessità biologica dell'HDL, ci si è ormai convinti che questa **etichetta di "colesterolo buono" è ingannevole e deve essere abbandonata**, e che è invece arrivato il momento di concentrarsi su altre proprietà di questa molecola, comunque affascinante. Per il momento, non disponendo di un marcatore più rispondente alle sue reali proprietà, HDL-C resta un utile strumento di valutazione del rischio CV primario.

Bibliografia

1. Xiang AS, Kingwell BA. Rethinking good cholesterol: a clinicians' guide to understanding HDL. *Lancet Diab Endocrinol* [2019, DOI: 10.1016/S2213-8587\(19\)30003-8](#).
2. Flaubert G. Dizionario dei luoghi comuni. Adelphi, [1980, ISBN: 9788845904226](#).
3. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* [1975, 7897: 16–9](#).
4. Li N, Fu J, Koonen DP, et al. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis* [2014, 233: 130–8](#).
5. Meikle PJ, Wong G, Barlow CK, et al. Lipidomics: potential role in risk prediction and therapeutic monitoring for diabetes and cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* [2014, 143: 12–23](#).
6. Siebel AL, Heywood SE, Kingwell BA. HDL and glucose metabolism: current evidence and therapeutic potential. *Front Pharmacol* [2015, 6: 258](#).