

Progetto prevenzione cardiovascolare

Dott. Fabrizio Zappaterra

Ipercolesterolemia

Per conoscere

I grassi o lipidi sono composti chimici scarsamente solubili in acqua e proprio per questo si trovano nel nostro organismo in grande quantità come costituenti principali delle membrane di tutte le cellule, nonché degli organuli contenuti nelle cellule, sotto l'aspetto di una sottilissima pellicola di grasso.

Le molecole più semplici sono gli acidi grassi; tre molecole di acido grasso "esterificate" con una di glicerolo costituiscono i trigliceridi, la struttura di deposito nelle cellule adipose (adipociti).

Gli acidi grassi, utilizzabili anche come fonte di energia in sostituzione degli zuccheri, sono molecole costituite da una catena più o meno lunga di atomi di carbonio. I legami possono essere semplici ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-...-COOH}$) e in questo caso si tratta di **acidi grassi saturi**.

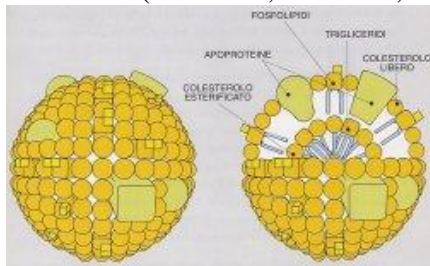
Alcuni atomi di carbonio possono essere legati fra di loro da un legame doppio, cioè legami **insaturi**: se vi è un solo legame doppio si tratta di acidi grassi monoinsaturi, se sono più di uno l'acido grasso è poli-insaturo ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-...-COOH}$).

A seconda se il primo doppio legame che si incontra a partire dal gruppo CH_3 (carbonio omega) si trovi dopo il 3° o 6° atomo di carbonio, si distinguono due serie di acidi grassi poli-insaturi: gli **omega 3** e gli omega 6.

Gli omega 3 sono contenuti negli oli di pesce e di altri animali marini; di omega 6 sono ricchi gli oli vegetali.

La sostituzione di un acido grasso del trigliceride forma i fosfolipidi, che si legano all'acqua da un lato (idrofilo) ed al grasso dall'altro (lipofilo) e sono il principale costituente delle membrane.

Il colesterolo è una molecola complessa, formata da lunghissime catene carboniose, ripiegate a formare esagoni fusi fra di loro. Se è esterificato diventa idrofilo e, con i fosfolipidi, entra a costituire le membrane cellulari, ma è assai più diffuso nell'organismo come base di acidi biliari e di ormoni (cortisone, cortisolo, testosterone, estrogeni, progesterone, ecc.).



I grassi sono assorbiti dall'intestino ed avviati al fegato sotto forma di **chilomicroni**, dove fosfolipidi, colesterolo esterificato ed alcune proteine (apoproteine) costituiscono degli involucri che contengono trigliceridi e colesterolo. Gli acidi grassi liberi (AGL) vanno in circolo legati all'albumina.

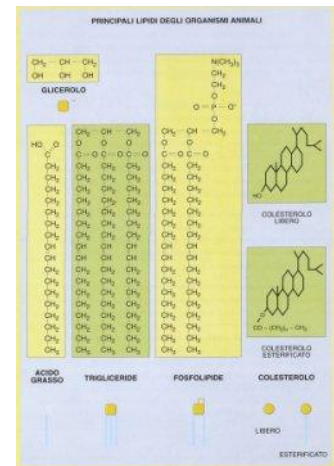
Il fegato trasforma i chilomicroni in **VLDL (lipoproteine a bassissima densità)**, ripiene di trigliceridi in alta percentuale e colesterolo in minor quantità, ed in **LDL (lipoproteine a bassa**

densità), che sono le più ricche di colesterolo, o tali diventano le VLDL una volta svuotate dei trigliceridi dai tessuti.

Il fegato sintetizza anche le **HDL (lipoproteine ad alta densità)**, che sono contenitori semivuoti in grado di riempirsi catturando il colesterolo dalle pareti dei vasi e dal sangue per riportarlo al fegato.

Le lipoproteine trasportano i grassi a tutte le cellule, vengono riconosciute da particolari recettori che si agganciano alle apoproteine. Anomalie genetiche delle apoproteine o dei recettori che ad esse si devono legare per un corretto metabolismo determinano varie forme di iperlipemia familiare.

Il tessuto adiposo cattura ed incamera i trigliceridi delle VLDL e li libera come AGL e glicerolo grazie all'attività di un enzima, la lipasi proteica dell'adipocita. Questo è un enzima



ormonosensibile: viene inibito dall'insulina ed attivato da adrenalina e noradrenalina (catecolamine). Soggetti quindi che assumono grandi quantità di zuccheri hanno elevati picchi di insulina che facilitano l'aumento del grasso corporeo (ne bloccano la liberazione), a sua volta il grasso consuma insulina e favorisce la comparsa di diabete mellito. Le catecolamine, in aumento con gli stress psico-fisici, aumentano la liberazione di trigliceridi e riducono il grasso corporeo.

Il dosaggio dei grassi nel sangue misura quello contenuto nelle lipoproteine. Vengono forniti, in genere, tre soli valori, il colesterolo totale ed HDL ed i trigliceridi. La formula di Friedewald consente di calcolare il **colesterolo LDL = colesterolo totale - colesterolo HDL - trigliceridi/5**.

	Valori desiderabili	Rischio moderato	Rischio alto
colesterolo totale	< 180 mg/dl (sotto i 30 anni) < 200 mg/dl (sopra i 30 anni)	200-239 mg/dl	≥ 240 mg/dl
colesterolo LDL	< 130 mg/dl	130-160 mg/dl	> 160 mg/dl
trigliceridi	< 180-200 mg/dl		
colesterolo HDL	> 35 mg/dl		

Dividendo i valori di colesterolo per 38,7 e quelli dei trigliceridi per 88,5 si ottengono i rispettivi dosaggi in millimoli/litro (mmol/l). Non è ancora

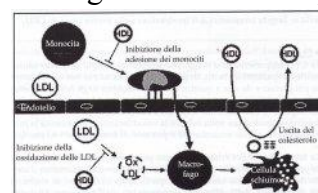
completamente definita l'incidenza sul rischio cardiovascolare dei trigliceridi: è certo che un loro elevato livello nel sangue favorisce la trombosi intravascolare.

Per temere

Il fegato si auto-produce circa il 50% del colesterolo necessario (1-2 grammi al giorno nell'adulto). Altro viene sintetizzato da intestino tenue, cute, surreni, gonadi, ecc., mentre solo 100-500 milligrammi di colesterolo sono assunti giornalmente con l'alimentazione. Il contenuto di colesterolo dell'organismo umano è di circa 150 grammi.

Se le lipoproteine sono in eccesso rispetto alle necessità cellulari, invecchiano, si rompono e depositano il colesterolo sulle pareti dei vasi,

oppure attraversano lo strato endoteliale (le cellule che rivestono il lume dei vasi) e vengono "fagocitate" da cellule (macrofagi) che si accumulano, piene di una schiuma grassa, nella parete dei vasi. Si formano prima delle "strie lipidiche", reversibili con l'azione delle HDL, poi delle placche



ateromatose, che ostruiscono in modo più o meno significativo il lume del vaso, riducendo il circolo ematico e, soprattutto, impedendo che possa aumentare durante sforzo. L'arteriopatia, che ne deriva, può interessare gli arti inferiori, le coronarie o le carotidi.

L'arteriopatia ostruttiva periferica si manifesta

con dolori al polpaccio o alla coscia ed al gluteo quando si sforza l'arto (soprattutto in salita) e costringe ad una breve sosta ed a rallentare il passo.

L'angina pectoris (stabile) è un classico dolore al petto durante uno sforzo, di intensità costante, che si risolve in 10 minuti con il riposo (seduti e non distesi!) o in 4-5 minuti con l'assunzione di un vasodilatatore per via sublinguale (Trinitrina, Carvasin).

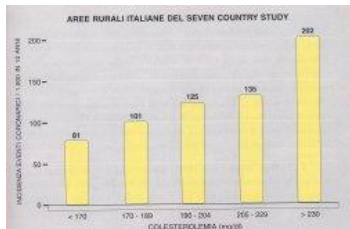
A livello delle carotidi in questa fase non compaiono sintomi (si può sentire un soffio sulla carotide), perché le due carotidi e le due arterie vertebrali sono sufficienti a compensarsi a vicenda ed il cervello richiede sempre la stessa quantità di sangue, sia che lavori, sia durante il sonno.

La frequente rottura della superficie della placca provoca la formazione di pericolosi aggregati di piastrine, che occludono il vaso e provocano un'ischemia acuta, di solito transitoria (TIA a livello cerebrale, angina instabile a livello cardiaco) in quanto gli aggregati tendono a sciogliersi rapidamente.

Viceversa, la formazione di una trombosi nel vaso o il distacco di pezzi di trombi o di placca, a formare embolie periferiche, determinano le situazioni di ischemia acuta note come infarto (cuore, reni, intestino, arti) o come ictus cerebrale. (L'ictus trombo-embolico, che provoca una emiparesi più o meno grave, va differenziato, come eziopatogenesi, dall'ictus emorragico, quando lo scoppio

di un'arteriola o di un aneurisma cerebrale per crisi ipertensiva, determina danni ancora più gravi e spesso mortali).

Le placche aterosclerotiche sono, in sostanza, estremamente pericolose e, quando sono sintomatiche, richiedono interventi di angioplastica (dilatazione con palloncini) con o senza impianto di stent (reticelle metalliche elastiche che tengono aperto il vaso dopo la dilatazione) o di trombo-endo-arteriectomia (TEA), che consiste in una pulizia chirurgica del vaso, efficace nel ripristinare il flusso, ma, a sua volta, gravata dall'alto rischio di partenza di emboli che provocano subito i danni che si volevano evitare con l'intervento.



Innumerevoli studi hanno provato con estrema evidenza che un alto livello di colesterolo totale nel sangue (o un basso livello di colesterolo HDL) rappresenta un fattore di rischio per le malattie del cuore e dei vasi.

Il rischio cardiovascolare aumenta del 2-3% per ogni aumento dell'1% del valore di LDL-colesterolo. Come è stato detto

il rischio è alto quando l'LDL è >160mg/dl ed intermedio se compreso nell'intervallo 130-159 mg/dl.

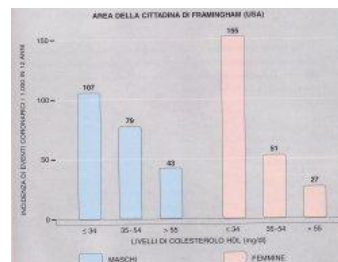
Un valore di LDL < 100 mg sarebbe ottimale.

Il 21% degli uomini e il 25% delle donne hanno colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl (oppure sono sotto trattamento farmacologico specifico).

Il 36% degli uomini e il 33% delle donne sono in una condizione di rischio (colesterolemia compresa fra 200 e 239 mg/dl).

Ben l'81% degli uomini e l'84% delle donne con ipercolesterolemia non vengono trattati.

Il National Cholesterol Education Program (NCEP) e la Società Europea di Aterosclerosi (EAS) hanno formulato linee-guida per la diagnosi, la valutazione ed il trattamento di pazienti con aumento delle sostanze grasse nel sangue (iperlipidemia), allo scopo di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari.



Che fare?

Una volta posta la diagnosi di dislipidemia occorre identificare tutti i fattori di rischio e prevedere interventi comportamentali individuali e sul nucleo familiare.

A)

Tutti i **soggetti** con cardiopatia ischemica (infarto, angina) diagnosticata ed i diabetici sono considerati **ad alto rischio**, così come i soggetti con fattori di rischio multipli (più di due) e rischio a 10 anni maggiore del 20%: in questi pazienti **l'obiettivo terapeutico è stato fissato a 100 mg/dL di colesterolo LDL**.

1) I soggetti che presentano valori di colesterolo LDL basali pari o minori a 100 mg/dL non necessitano di iniziare terapia specifica.

2) Qualora i valori di colesterolemia LDL siano compresi fra 100 e 130 mg/dL sarà necessario impostare una **dieta** adeguata per il controllo dell'eventuale sovrappeso (mangiare meno!).

	VLDL	LDL	HDL
GRASSI SATURI	↑	↑	↑
GRASSI MONOSATURI	↓	↓	↓
GRASSI POLINSATURI ω-3	↓	↑	↑
GRASSI POLINSATURI ω-6	↓	↓	↓
COLESTEROLI	↑	↑	↑
MONO E DISACCARIDI	↑	↓	↓
POLISACCARIDI	↑	↓	↓

Con la dieta si dovrà ridurre i grassi saturi ed il colesterolo (burro, fritti, salumi, uova, formaggi), aumentando nel contempo quelli mono-poli-insaturi, (di questi ultimi gli omega 3 hanno dimostrato efficacia nel ridurre i trigliceridi ed il rischio trombotico complessivo), aumentare i carboidrati complessi e le fibre. L'alcool assunto con moderazione (1 bicchiere di vino ai pasti) fa aumentare i livelli di HDL colesterolo, a dosaggi più elevati aumenta i trigliceridi ed il colesterolo totale.

Non meno importante è il **controllo di eventuali fattori di rischio associati**, come la pressione arteriosa, il diabete ed il fumo (riduce il colesterolo HDL), ed aumentare l'esercizio fisico, che, oltre ad essere d'aiuto per il controllo del peso, del diabete e dell'alta pressione di sangue, aumenta l'HDL.

Se questi accorgimenti non risultassero sufficienti a raggiungere l'obiettivo (LDL < 100 mg/dL) sarà da considerare l'approccio farmacologico:

- **STATINE** – inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (responsabile della sintesi di colesterolo principalmente a livello epatico); riducono le LDL del 35%. (effetti collaterali: disturbi gastroenterici, aumenti delle transaminasi e della CPK)
- **EZETIMIBE** – blocca l'assorbimento del colesterolo agendo su una proteina trans-membrana delle cellule intestinali; riduce le LDL del 15-25% e si può associare alle statine (effetti collaterali: disturbi gastroenterici).
- **FITOSTEROLI** – molecole presenti in oli vegetali, simili al colesterolo, di cui inibiscono l'assorbimento intestinale insieme agli acidi biliari. Sono pubblicizzati come integratori in alcuni alimenti; 2 g al dì riducono le LDL del 10% (effetti collaterali: disturbi gastroenterici).

Se si associano elevati valori di trigliceridi e/o bassi valori di colesterolo HDL, può essere aggiunta una terapia farmacologica specifica:

- **FIBRATI** – stimolano la lipasi lipoproteica e agiscono su recettori (PPAR alfa): riducono le VLDL del 40%, le LDL dello 0-10%, aumentano le HDL del 10%; (effetti collaterali: disturbi gastroenterici, impotenza, aumento transaminasi).

3) Nel caso di valori di colesterolo LDL > 130 mg/dL sarà indicato intraprendere sia una dieta ipocolesterolemizzante, che una terapia farmacologica.

B)

Per i soggetti non diabetici e senza cardiopatia ischemica diagnosticata, a basso rischio va considerato come obiettivo il mantenimento di un colesterolo HDL < 130 mg/dL. In questi soggetti una frequente attività fisica ed una dieta attenta, rappresentano il principale presidio terapeutico nelle ipertrigliceridemie e nelle ipercolesterolemie di entità lieve e moderata ed una premessa indispensabile al trattamento farmacologico nei casi di ipercolesterolemia più rilevante.

Qualora sia formulata in maniera semplice e senza eccessive restrizioni, la dieta ipolipidemizzante è, infatti, priva di effetti collaterali e va continuata indefinitamente con il supporto del medico curante.