

# 1 La dislipidemia: cos'è e perché aumenta il rischio cardiovascolare?



Vincenzo Pasceri

---



Nonostante una riduzione negli ultimi anni, le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morte nel mondo sviluppato. In Italia, le malattie cardiovascolari rappresentano circa un terzo di tutti i decessi e il 60% degli individui andrà incontro a eventi cardiovascolari nel corso della loro vita. Anche se l'aterosclerosi è un fenomeno complesso, influenzato da molteplici fattori di rischio, numerose evidenze epidemiologiche, cliniche, di genetica umana e animale ed evidenze anatomopatologiche hanno dimostrato in modo schiacciante l'importanza assoluta dei livelli dei lipidi e in particolare del colesterolo LDL (lipoproteina a densità bassa; ing.: *low-density lipoprotein*) come principale fattore causale per la malattia cardiovascolare aterosclerotica.<sup>1</sup>

Con il termine dislipidemia si fa riferimento ad alterazioni della quantità di lipidi presenti nel sangue, in particolare trigliceridi e colesterolo che sono di solito associate ad aumento del rischio cardiovascolare e di aterosclerosi.

### Lipoproteine

I lipidi (in particolare colesterolo e trigliceridi) vengono trasportati nel sangue associati a proteine sotto forma di complessi multimerici chiamati lipoproteine. Le lipoproteine sono costituite da lipidi e proteine specifiche chiamate apolipoproteine. Il guscio esterno delle lipoproteine è costituito da lipidi anfipatici (con parti idrofile e idrofobiche con fosfolipidi e colesterolo libero) e apolipoproteine che circondano un nucleo di lipidi idrofobici insolubili in acqua (trigliceridi e esteri del colesterolo).<sup>2</sup> Le lipoproteine sono raggruppate in classi in base alla loro densità, che ne determina anche le dimensioni (**Tabella 1.1**).

**Tabella 1.1** Principali tipi di lipoproteine nel plasma.

Parametri	HDL	LDL	IDL	VLDL	Chilomicroni
Dimensioni (nm)	4,5-12	18-25	25-35	30-80	80-500
Densità (g/l)	1064-1210	1019-1063	1006-1019	1006	<950
Trigliceridi	3%	10%	23%	59%	86%
Colesterolo	13-17%	45%	29%	15%	3%
Fosfolipidi	25-30%	22%	9%	5%	7%
Proteine	40-55%	20-25%	8%	10%	2%
Apolipoproteine	A1/2, C1/2/3	B100, C2/3, E	B100, E	B100, C2/3, E	B48, C2/3, E

HDL: lipoproteina a densità alta (*high-density lipoprotein*); LDL: lipoproteina a densità bassa (*low-density lipoprotein*); IDL: lipoproteina a densità intermedia (*intermediate density lipoprotein*); VLDL: lipoproteina a densità molto bassa (*very-low-density lipoprotein*).

I chilomicroni hanno la maggior concentrazione di lipidi e sono i meno densi e i più grandi: sono tra le entità più grandi secrete dalle cellule eucarioti-

## La dislipidemia: cos'è e perché aumenta il rischio cardiovascolare?

che. Sono prodotti dall'intestino a partire dai trigliceridi presenti nella dieta. L'ApoB48 è necessario per l'assemblaggio e la secrezione dei chilomicroni ricchi di trigliceridi dall'intestino e poi per il successivo rilascio dei trigliceridi ai tessuti periferici. ApoB48 è privo del dominio di legame per il recettore della lipoproteina a bassa densità (*low-density lipoprotein receptor*, LDLR) presente in apoB100. L'eliminazione dalla circolazione dei residui di chilomicroni dopo l'esaurimento dei trigliceridi è infatti mediata dall'apoE. I chilomicroni si spostano in vari tessuti e interagiscono con l'enzima lipoproteina lipasi che scompone i trigliceridi presenti nei chilomicroni in acidi grassi liberi e glicerolo, che vengono poi assorbiti da vari tessuti per la produzione o l'immagazzinamento di energia. Dopo aver rimosso la maggior parte dei trigliceridi, i chilomicroni diventano residui (remnant), eventualmente eliminati dal fegato.

Le lipoproteine a densità molto bassa (*very-low-density lipoprotein*, VLDL), le lipoproteine a densità intermedia (*intermediate density lipoprotein*, IDL), le LDL e le lipoproteine ad alta densità (*high-density lipoprotein*, HDL) sono sempre più dense, più piccole e hanno un contenuto lipidico inferiore. Le VLDL sono prodotte principalmente nel fegato e responsabili del trasporto dei trigliceridi dal fegato a vari tessuti. Nel flusso sanguigno, le VLDL interagiscono con l'enzima lipoproteina lipasi presente sulla superficie dei vasi che scompone i trigliceridi all'interno delle VLDL in acidi grassi liberi e glicerolo. Di conseguenza, le particelle cambiano la loro composizione (perdendo trigliceridi) e diventano IDL e, infine, LDL. Le IDL sono infatti formate dal metabolismo delle VLDL e si trovano tra VLDL e LDL in termini di dimensioni e densità. Il destino delle IDL in circolazione è duplice. Le particelle IDL possono essere riassorbite dal fegato, dove possono essere trasformate in LDL o riconvertite in VLDL per un ulteriore trasporto di lipidi. In alternativa la progressiva rimozione di trigliceridi può trasformare le IDL in circolo in LDL. Pertanto, le IDL agiscono di fatto come precursori delle LDL.<sup>2</sup>

Le LDL trasportano il colesterolo e i trigliceridi dal fegato ai tessuti periferici in tutto il corpo. L'apolipoproteina primaria che forma le LDL è ApoB-100 responsabile per il legame con il recettore LDL (LDLR). LDL, IDL e VLDL contengono tutte apoB100 e costituiscono il cosiddetto colesterolo non HDL (potenzialmente aterogeno). Le due forme di apoB, apoB100 (514 kDa) e apoB48 (247 kDa), sono in realtà prodotti dello stesso gene e nell'uomo vengono sintetizzate rispettivamente nel fegato e nell'intestino.<sup>2</sup>

Le LDL circolanti (ma anche le altre lipoproteine contenenti apo B100), fluiscono liberamente attraverso la barriera endoteliale, dove possono interagire con strutture extracellulari come i proteoglicani per essere trattenute nella matrice extracellulare. La ritenzione di particelle lipoproteiche contenenti apo B nella parete arteriosa subintimale provoca un processo infiammatorio complesso e disadattivo che porta alla formazione di un ateroma.<sup>3, 4</sup>



I lipidi delle LDL si ossidano e alcuni dei prodotti di reazione modificano i residui di lisina su apoB. L'apoB modificato viene riconosciuto dai recettori scavenger sui macrofagi e internalizzato, convertendo i macrofagi in cellule schiumose cariche di colesterolo, un passaggio fondamentale nella formazione della placca aterosclerotica. Le cellule schiumose secernono una varietà di citochine, avviando così una reazione infiammatoria.<sup>4</sup> In risposta, le cellule muscolari lisce dell'intima arteriosa proliferano e producono collagene. La placca quindi si allarga e può poi rompersi (o anche produrre un'erosione superficiale) già fin dalle prime fasi dell'aterosclerosi, provocando sindromi coronariche acute e infarto del miocardio.

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono più piccole e dense delle altre lipoproteine. Le particelle di HDL si formano principalmente nel fegato e nell'intestino. Le apolipoproteine, in particolare l'ApoA-I, sono le principali proteine strutturali delle lipoproteine ad alta densità. Le HDL sono responsabili del trasporto del colesterolo dai tessuti periferici, comprese le pareti vasali, al fegato, per essere poi escreto nella bile. Le lipoproteine ad alta densità hanno anche effetti antinfiammatori, antiossidanti e antitrombotici, contribuendo ulteriormente alle loro proprietà cardioprotettive.<sup>5</sup>

Una particolare lipoproteina è la lipoproteina(a) o Lp(a). La Lp(a) è molto simile alle LDL, sia per composizione lipidica che per la presenza di apoB100, ma contiene anche una speciale glicoproteina, l'apo(a), sintetizzata e secreta dal fegato, che presenta un legame covalente con la apoB-100 per cui le particelle Lp(a) contengono apo(a) e apoB-100 in un rapporto molare di 1:1.<sup>2</sup>

La maggior parte delle cellule può sintetizzare il colesterolo dall'acetilcoenzima A attraverso un complesso percorso a più fasi (un totale di 37 passaggi metabolici, il cui passaggio critico è quello del 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA reductasi), anche se nell'uomo la maggior parte del colesterolo viene prodotto dagli epatociti (il colesterolo utilizzato nel sistema nervoso centrale è invece prodotto localmente dagli astrociti). In generale un uomo di circa 75 kg di peso sintetizza circa 1 grammo di colesterolo al giorno (mentre ne assume solo circa 300 mg in una dieta tipica di un paese occidentale) e ha circa 35 grammi di colesterolo nell'organismo, prevalentemente nelle membrane cellulari.<sup>2, 6</sup>

Già 12 ore dopo l'ingestione, il colesterolo alimentare mostrerà uno scarso effetto sul contenuto di colesterolo totale nel corpo o sulle concentrazioni di colesterolo nel sangue (anche se nelle 7 ore successive all'ingestione del colesterolo i livelli plasmatici aumentano). In effetti la maggior parte del colesterolo presente nell'intestino proviene dalla bile: il colesterolo viene infatti ossidato dal fegato in acidi biliari, utilizzati nell'intestino per solubilizzare i lipidi e facilitarne l'assorbimento. Gli acidi biliari vengono poi in gran parte riassorbiti dall'ileo. Complessivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo (sia proveniente dalla dieta che dalla bile) varia tra il 30% e l'80% negli

## La dislipidemia: cos'è e perché aumenta il rischio cardiovascolare?

individui. Queste differenze sono in parte genetiche, ma sono anche influenzate da fattori secondari acquisiti (ad es., nei pazienti con diabete o intolleranza glucidica l'assorbimento del colesterolo tende a essere maggiore).<sup>2,6</sup>

### Dislipidemia e rischio cardiovascolare

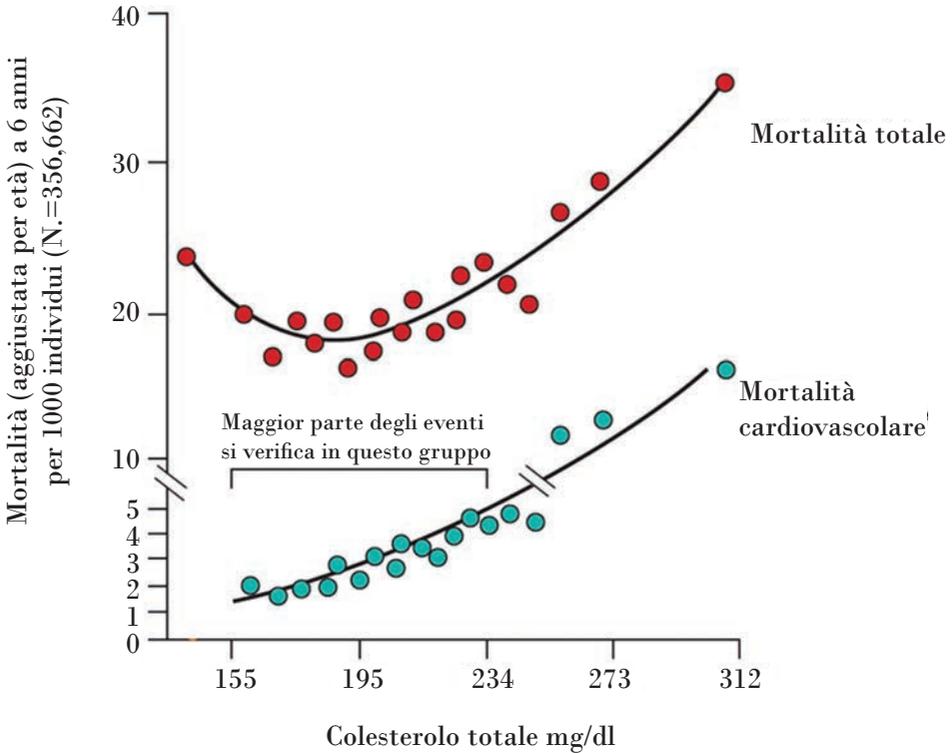
Il termine dislipidemia indica alterazioni del metabolismo delle lipoproteine. Anche se in questa definizione possono anche essere incluse alterazioni del metabolismo associate a un aumento delle HDL o riduzione delle LDL (associate quindi a una riduzione del rischio cardiovascolare), con il termine dislipidemia si intendono di solito alterazioni del metabolismo lipidico associate a un aumento del rischio cardiovascolare.

Anche se già nel 1913 fu dimostrato che conigli sottoposti a una dieta ricca di colesterolo tendevano a sviluppare lesioni arteriose tipiche dell'aterosclerosi, le prime evidenze chiare su un rapporto tra colesterolo e malattie vascolari sono comparse negli anni '60 del secolo scorso. In particolare, il primo studio prospettico di popolazione, eseguito da Keys *et al.* in Minnesota mostrò per la prima volta un'associazione tra i livelli di colesterolo e l'incidenza di cardiopatia ischemica.<sup>7</sup> Successivamente, l'analisi dei dati del Framingham Heart Study e di altri studi epidemiologici prospettici, in particolare il MRFIT, hanno indicato l'associazione tra valori di colesterolo e rischio di malattia coronarica<sup>8</sup> (**Figura 1.1**).<sup>9</sup>

Numerosi studi epidemiologici mostrano una relazione continua tra livelli di colesterolo totale e eventi cardiovascolari, anche a valori al di sotto di un'ipotetica soglia di 240 o 200 mg/dl o al di sotto di 130 mg/dl di colesterolo LDL. L'associazione tra colesterolo LDL e rischio cardiovascolare rimane osservabile anche nei soggetti con LDL inferiori a 80 mg/dl.<sup>9,10</sup> Le analisi di studi multinazionali mostrano rischi relativi simili per quanto riguarda il colesterolo LDL anche in popolazioni a rischio complessivo più basso come i cinesi. Sebbene la relazione tra colesterolo e rischio cardiovascolare sia meno forte negli anziani, essa rimane un fattore importante anche in questo gruppo, a causa del loro più elevato rischio assoluto di malattia coronarica.

Infine, molti studi clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria sull'abbassamento del colesterolo, inizialmente con fibrati, poi con statine e più recentemente con nuovi approcci farmacologici (dall'ezetimibe agli inibitori PCSK9) supportano l'importante ruolo del colesterolo e in particolare delle LDL nella malattia coronarica. I risultati dimostrano chiaramente gli effetti benefici di questi farmaci, con una riduzione stimata del 25% del rischio relativo di eventi coronarici per una riduzione di 1 mmol/litro del colesterolo LDL (1 mmol = 39 mg/dl), indipendentemente dal livello iniziale di colesterolo LDL.<sup>11</sup>

È importante sottolineare come l'associazione tra valori di LDL e cardiopatia ischemica è un continuum che copre tutta la vita dell'individuo. Diversi



**Figura 1.1** Rischio cardiovascolare e valori di colesterolo nei 356,222 pazienti dello studio MRFIT.<sup>9</sup>

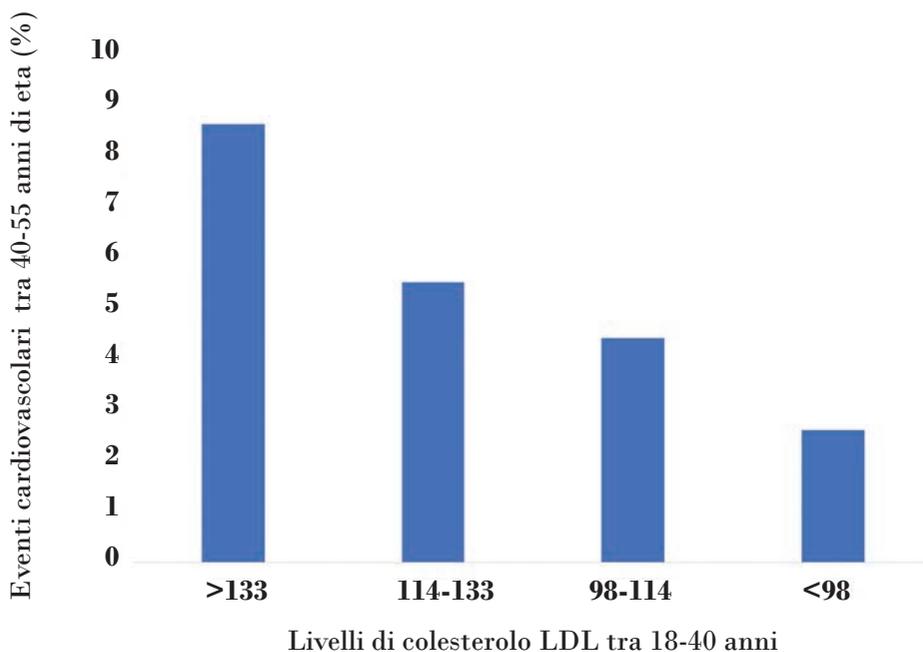
Anche se il rischio si impenna a valori di colesterolo totale >235, la maggior parte degli eventi si verifica con valori di colesterolo totale di solito considerati normali tra 155-234 mg/dl (la mortalità cardiovascolare aumenta di quasi 4 volte tra 234 e 155 mg/dl di colesterolo totale).

MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial.

recenti studi hanno mostrato come l'associazione sia molto forte con l'area sotto la curva dei valori di LDL (che si ottiene moltiplicando i valori di LDL con il numero di anni di esposizione). Con questa valutazione valori anche lievemente aumentati di LDL mantenuti per molti anni (in particolare iniziando in età giovanile) hanno un impatto molto rilevante sul rischio di cardiopatia ischemica<sup>11-13</sup> (**Figura 1.2**).<sup>14</sup>

Anche se è ben noto come i livelli di HDL siano associati a una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica e aterosclerosi, gli studi di randomizzazione mendeliana suggeriscono ora che il colesterolo HDL potrebbe non essere associato in modo causale alla malattia coronarica, e gli studi clinici mirati ad aumentare l'HDL utilizzando niacina, fibrati o inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo non hanno avuto successo nel

## La dislipidemia: cos'è e perché aumenta il rischio cardiovascolare?



**Figura 1.2** Rischio di eventi cardiovascolari tra i 40 e i 55 anni in base ai valori medi di colesterolo LDL giovanile (tra i 18-40 anni di età).<sup>14</sup>

Il rischio si riduce in modo significativo anche a valori medi inferiori a 114 mg/dl. I dati dello studio suggeriscono un impatto maggiore per i valori di LDL in età più giovanile.

LDL: lipoproteina a densità bassa (*low-density lipoprotein*).

ridurre il rischio di malattia coronarica. Piuttosto, i livelli di HDL sembrano essere un biomarcatore di rischio conferito da altri fattori associati come l'obesità, la resistenza all'insulina e il diabete.<sup>5, 6</sup>

Per quanto riguarda i trigliceridi le evidenze attuali sul loro ruolo nella malattia coronarica sono contrastanti, con alcuni studi che non riportano alcuna associazione tra trigliceridi e malattia coronarica dopo aggiustamento per altra dislipidemia. Una distinzione importante tra i trigliceridi e il colesterolo è che i trigliceridi possono essere scomposti dalla maggior parte delle cellule, ma il colesterolo non può essere degradato da nessuna.<sup>2, 6</sup> Questa proprietà del colesterolo e le piccole dimensioni delle LDL, che gli consentono di entrare nell'intima vascolare, spiegano la forte aterogenicità diretta delle LDL. Nell'intima le LDL vengono ossidate per formare LDL ossidato (LDL<sub>ox</sub>) che, insieme al LDL nativo, viene assorbito dai macrofagi attivati che si trasformano in cellule schiumose, portando a una cascata di eventi che causano la formazione di placche aterosclerotiche. Il ruolo dei trigliceridi nell'aterogenesi è meno chiaro. I chilomicroni ricchi di trigliceridi e le VLDL sono infatti troppo grandi per entrare nell'intima vascolare, dove potrebbero



avere un ruolo patogenetico diretto nella malattia cardiovascolare aterosclerotica. Piuttosto, gli acidi grassi liberi e il monoacilglicerolo rilasciati dalla lipolisi dei trigliceridi possono produrre un'inflammatione intimale di basso grado. I remnant sono abbastanza piccoli da passare nell'intima vascolare, ma anche qui il ruolo patogenetico principale appartiene al colesterolo residuo. Infatti, le cellule schiumose accumulano colesterolo e non trigliceridi.

### Qual è il valore normale di colesterolo?

Il colesterolo è una sostanza essenziale per la vita. Il colesterolo libero è un componente strutturale essenziale di tutte le membrane plasmatiche animali. Inoltre, il colesterolo è indispensabile per diversi enzimi (ad es., la fosfolipasi A2). Infine, il colesterolo funge da precursore per la biosintesi degli ormoni steroidei, degli acidi biliari e della vitamina D.

Può quindi apparire sorprendente che una molecola così essenziale per la vita animale sia anche uno dei principali fattori di rischio per le patologie cardiovascolari. Questo apparente paradosso necessita di una spiegazione.

La specie umana vive in un mondo molto diverso da quello cui si era geneticamente adattata nel corso dell'evoluzione. Profondi cambiamenti nel nostro ambiente sono iniziati già con l'introduzione dell'agricoltura e dell'allevamento di animali circa 10.000 anni fa, un periodo troppo recente su una scala temporale evolutiva perché il genoma umano possa adattarsi. Come risultato di questa crescente discrepanza tra la nostra antica biologia geneticamente determinata e i modelli nutrizionali, culturali e di attività delle popolazioni moderne, sono emerse molte delle cosiddette malattie della civiltà e in particolare l'aterosclerosi. I controlli eseguiti su popolazioni relativamente isolate di cacciatori-raccoglitori prima che cominciassero a cambiare il loro stile di vita con il contatto con il mondo esterno non hanno mostrato evidenze di aterosclerosi, anche in soggetti di età superiore a 70 anni.<sup>15, 16</sup>

In queste popolazioni i livelli di colesterolo totale erano tra 100 e 150 mg/dl con livelli di colesterolo LDL tra 50 e 75 mg/dl, ben diverse da quelle osservate nelle popolazioni moderne anche in età giovanile. In natura gli altri primati adulti hanno livelli di LDL di circa 40-80 mg/dl.<sup>17</sup> In effetti gli esseri umani moderni sono gli unici mammiferi adulti (esclusi alcuni animali domestici) con un livello medio di LDL superiore a 80 mg/dl e un colesterolo totale superiore a 160 mg/dl<sup>16, 17</sup> (**Figura 1.3**).<sup>16</sup>

È bene notare anche nei paesi occidentali i valori medi di LDL nei neonati (che hanno massima necessità di colesterolo per la crescita) sono di circa 40-70 mg/dl.<sup>18</sup> Questo livello sale a circa 70 mg/dl durante i primi 2 anni di vita e poi aumenta più gradualmente durante l'infanzia e l'adolescenza fino a circa 120 mg/dL a 18 anni. I livelli plasmatici di LDL aumentano poi, durante la prima età adulta, prima di stabilizzarsi nella mezza età e poi diminuire leggermente in età avanzata.<sup>19</sup>