

Colesterolo

AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Metabolismi del colesterolo
e classificazione delle dislipidemie



UNIFARCO



UNIFARCO

AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

NOTIZIARIO DI INFORMAZIONE SCIENTIFICA DI UNIFARCO FARMACISTI PREPARATORI

A cura di:
Dott. Roberto Centanini,
Master in Prodotti Salutistici e Dermofunzionali, Università di Ferrara; Master in Fitoterapia, Università di Siena; Master in Nutrizione e Dietologia, Università delle Marche; Master in Sport e Fitness, Università di Camerino

n. 4-2008

SOMMARIO

- 5 Fisiologia del trasporto delle lipoproteine
- 7 Iperlipidemia: fattore di rischio per l'aterosclerosi
- 7 Linee guida del National Cholesterol Educational Program (NCEP)
- 8 Terapie non farmacologiche nel trattamento delle lipoproteine
- 10 Aterosclerosi
- 10 Fisiopatologia della placca aterosclerotica
- 10 Ipotesi principale dei meccanismi che portano all'aterosclerosi
- 11 Danno endoteliale
- 11 Migrazione dei monociti e accumulo lipidico
- 12 Sindrome coronarica acuta
- 13 Prevenzione e stili di vita
- 14 Terapie farmacologiche nel trattamento delle iperlipidemie
- 19 Conclusioni
- 19 Bibliografia

Colesterolo

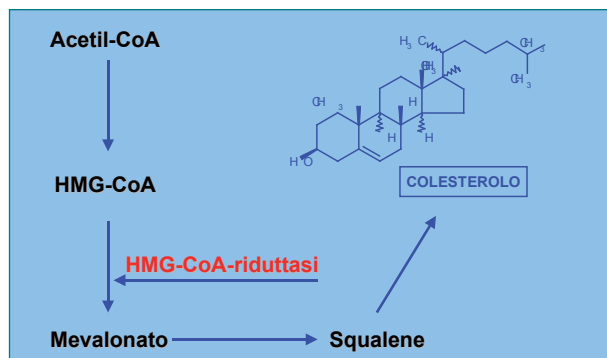
Metabolismi del colesterolo e classificazione delle dislipidemie

Il colesterolo è una molecola lipidica in parte prodotta dal fegato e solo in minima parte (20%) assimilata dall'organismo attraverso l'alimentazione. Il colesterolo della dieta è trasportato nel plasma dall'intestino al fegato sotto forma di esteri associati ai **chilomicroni**. Il colesterolo, sia quello sintetizzato dal fegato che quello proveniente dalla dieta, è trasportato agli organi associati alle **LDL**. Il fegato sintetizza le **VLDL** che si trasformano in circolo in **LDL** in seguito alla demolizione dei trigliceridi operata dalle lipoproteine-lipasi.

Il colesterolo delle membrane plasmatiche può essere acquisito dalle **HDL**, esterificato ad opera

dell'enzima **LCAT** e trasferito alle **VLDL** e **LDL**. Le **HDL** e le **LDL** lo riportano al fegato (**trasporto retrogrado**) da cui verrà escreto nella bile come colesterolo libero o in forma di sali biliari.

La produzione endogena è di circa 1-2 g al giorno, è presente in tutti i tessuti e in maggior quantità nel cervello, nella bile e nel sangue. La sintesi del colesterolo si svolge soprattutto a livello epatico, anche se vi partecipano numerosi altri organi (surrene, testicolo, aorta ecc.). Circa il 10% è sintetizzato dagli epatociti ed il 15% dalle cellule intestinali. La sintesi del colesterolo avviene a livello citoplasmatico a partire dall'acetyl-CoA.



Via biosintetica del colesterolo: dall'acetyl-CoA si forma il 3-idrossi-3-metil glutaril-CoA (HMG-CoA); l'HMG-CoA viene trasformato in mevalonato; il mevalonato è convertito in 5-pirossifomevalonato, che decarbossila a isopentenil pirofosfato (IPP, unità isoprenica), l'IPP è trasformato in geranilpirofosfato; il geranilpirofosfato in farnesilpirofosfato; dal farnesilpirofosfato viene formato lo squalene; lo squalene è trasformato per ciclizzazione in lanosterolo; infine, attraverso una lunga serie di reazioni, il lanosterolo è convertito in colesterolo.

Il colesterolo prodotto viene esportato sottoforma di acidi biliari o esteri di colesterolo, mentre una minima parte viene incorporata nella membrana dell'epatocita.

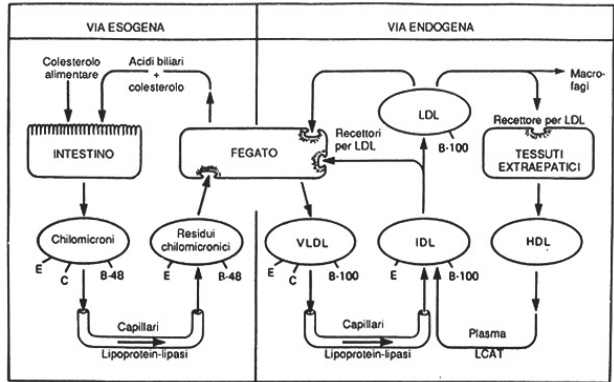
Gli **acidi biliari** sono relativamente idrofili, al pari dei loro sali, con la funzione di agevolare la digestione dei lipidi.

Gli esteri del colesterolo sono conservati nel fegato, dove per altro sono prodotti, oppure vengono trasportati ai tessuti che utilizzano il colesterolo per la sintesi di membrane, di qualche organo (es. corteccia surrenale, gonadi), infine come precursore per la produzione di ormoni steroidei.

L'eliminazione del colesterolo avviene per la quasi totalità attraverso il fegato dove viene convertito dapprima in acidi biliari (acido colico e chenodesossicolico) ed in seguito sali biliari (sono i sali di sodio e potassio degli acidi, coniugati con la glicina o la taurina), venendo poi escreto con la bile.

Il colesterolo circola nel sangue sotto forma di lipoproteine.

Le lipoproteine di trasporto veicolano il colesterolo nel nostro organismo e sono suddivise in VLDL, LDL, IDL e HDL, acronimi rispettivamente di Very Low Density Lipoproteins, Low Density Lipoproteins, Intermediate Density



Lipoproteins, High Density Lipoproteins. Esse si caratterizzano per la diversa composizione in acidi grassi e per la concentrazione in colesterolo. Si differenziano inoltre per destinazione d'uso e per le apolipoproteine che concorrono alla loro composizione. Lo schema sopra mostra parte del cammino che le lipoproteine percorrono ed i processi ad esse legati.

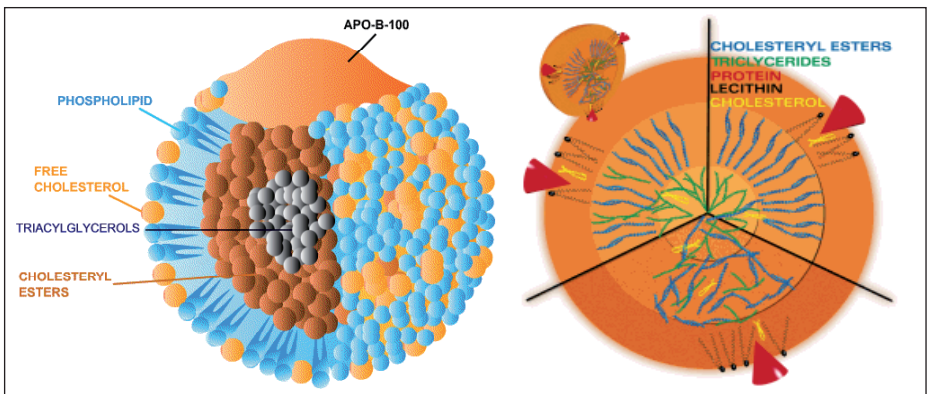
In quantità idonee, il colesterolo è utile per il buon funzionamento del corpo umano in quanto costituente essenziale delle membrane cellulari.

Il colesterolo totale è composto dalla frazione HDL, chiamata anche "colesterolo buono" (HDL)

tra le altre funzioni ricopre quella di scavenger, cioè di ripulire le arterie dagli accumuli di grasso e dalla frazione LDL, definito "colesterolo cattivo" perchè, quando presente in eccesso è responsabile degli ispessimenti delle pareti vasali e di conseguenza della riduzione del flusso sanguigno.

Tuttavia le LDL svolgono importanti funzioni, tra le quali quella di distribuire il colesterolo alle cellule, azione positiva anche se durante questa funzione, parte del colesterolo LDL si deposita sulle pareti interne delle arterie formando delle macchie.

Il buon equilibrio del meccanismo LDL-HDL dovrebbe assicurare il buono stato delle arterie.



Struttura di una lipoproteina LDL.

FISIOLOGIA DEL TRASPORTO DELLE LIPOPROTEINE

Le lipoproteine vengono classificate a seconda della loro densità, composizione chimica e contenuto di apolipoproteine.

■ **Chilomicroni:** i grassi alimentari vengono digeriti dalla lipasi pancreatica dando origine ad acidi grassi liberi e colesterolo libero e quindi assorbiti dagli enterociti ed esterificati nuovamente a livello del Reticolo Endoplasmatico Liscio. Gli acidi grassi esterificati e colesterolo vengono incorporati nei chilomicroni che possono così entrare in circolo e raggiungere così i tessuti periferici dove liberano gli acidi grassi, ad opera della lipoprotein-lipasi, che vengono immagazzinati nel tessuto adiposo o utilizzati dai muscoli come substrato energetico. Quello che rimane dei chilomicroni impoveriti di trigliceridi, ma arricchiti in colesterolo è detto **remnants**.

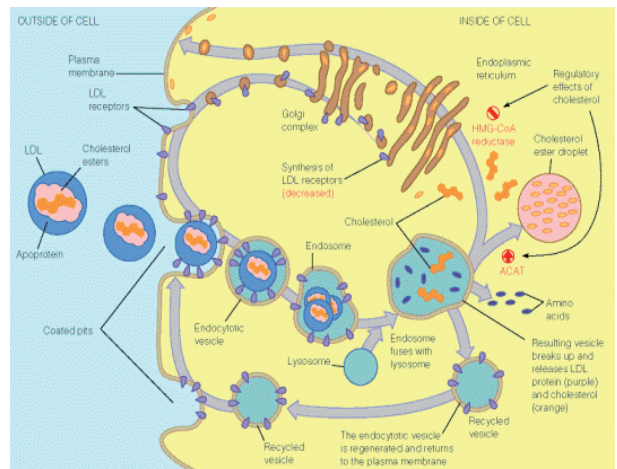
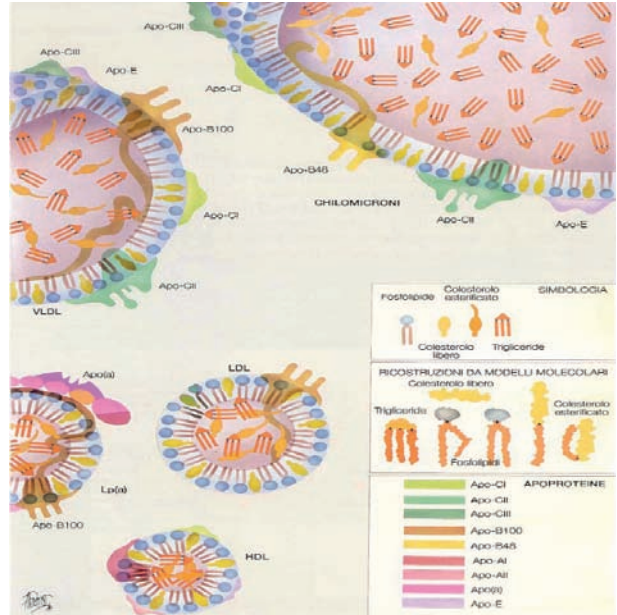
I remnants si legano alla superficie dell'epatocita, che tramite il recettore per le LDL li rimuove.

■ **VLDL (Very Low Density Lipoprotein):** la principale sede endogena di produzione di lipidi è il fegato. Gli epatociti sintetizzano trigliceridi e colesterolo. I trigliceridi sintetizzati e il colesterolo, sia sintetizzato che prelevato dal sangue uniti a fosfolipidi e apoproteine, vanno a formare le VLDL che vengono rilasciate in circolo. Su di esse agisce la lipoprotein-lipasi presente nei vasi a livello endoteliale, nel tessuto adiposo e nei muscoli, che provvede alla rimozione dei trigliceridi. Si originano così le **IDL** (Intermediate Density Lipoprotein), che vengono o captate dal fegato tramite il recettore per le LDL o vengono trasformate in LDL.

■ **Lp (a)** (Lipoproteina a): è una variante delle LDL. Al suo interno si trovano esteri del colesterolo legati ad una glicoproteina detta

Apo(a) che è strutturalmente simile al plasminogeno e pertanto può legarsi al suo recettore portando ad una diminuzione della produzione di plasmina e

quindi dell'attività antitrombotica. Può inoltre depositare il proprio contenuto lipidico all'interno della parete vascolare e contribuire all'aterosclerosi.



■ **HDL** (High Density Lipoprotein): sono prodotte sia dal fegato sia a livello intestinale. Sottraggono il colesterolo libero in eccesso dalle cellule e dalle altre lipoproteine ricche di trigliceridi. L'enzima Lecitina-Colesterolo-Acetil-Transferasi (LCAT) esterifica il colesterolo che così può migrare nel cuore delle HDL permettendo l'assunzione di un'ulteriore quantità di colesterolo.

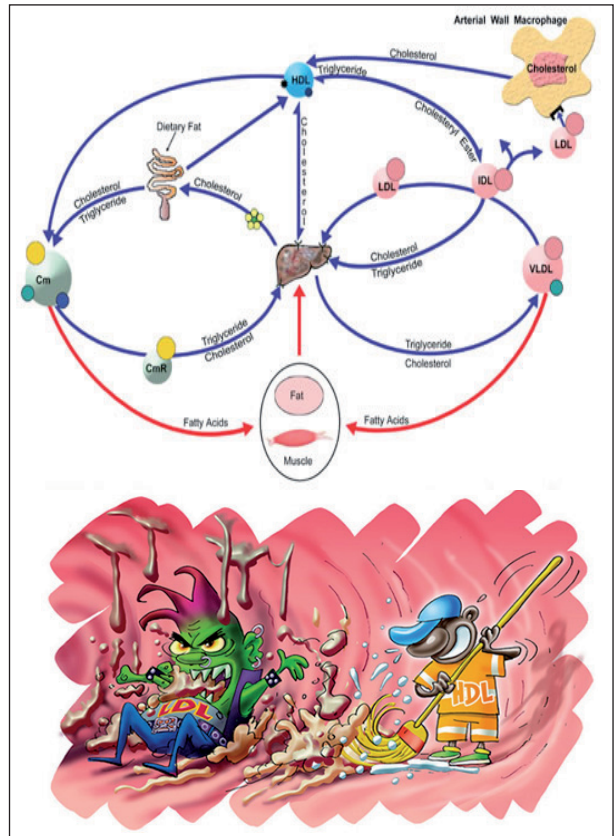
Il colesterolo viene trasportato al fegato sia direttamente sia in seguito ad interazioni con altre lipoproteine quali IDL o VLDL grazie all'enzima Colesteril-Estere-Transferasi.

La rimozione del colesterolo dai tessuti periferici è un meccanismo importante nella difesa dall'aterosclerosi. Da qui il nome "colesterolo buono" perché bassi livelli ematici di HDL rappresentano un aumentato rischio di aterosclerosi. Da un punto di vista terapeutico è più facile ridurre la concentrazione delle LDL piuttosto che alzare la concentrazione delle HDL.

■ **LDL** (Low Density Lipoprotein): le LDL sono secrete dal fegato sotto forma di precursori più grandi: le VLDL. Nei capillari del muscolo e del tessuto adiposo vengono rimossi i trigliceridi dalle VLDL e le particelle subiscono reazioni di scambio con altre lipoproteine che ne riducono le dimensioni. Nel loro nucleo rimangono principalmente gli esteri del colesterolo, vengono invece rimosse tutte le proteine, eccetto l'apoB-100, ottenendo in tal modo le LDL. Le LDL circolano nel sangue umano con un tempo di vita medio di 2,5 giorni.

Le particelle sono rimosse dal plasma quando l'apoB-100 si lega al recettore dell'LDL presente sulla superficie delle cellule epatiche.

Dopo il legame al recettore la particella viene internalizzata



mediante endocitosi, degradata nei lisosomi ed il colesterolo liberato entra a far parte del colesterolo cellulare. Una volta libero, il recettore si localizza di nuovo sulla superficie della cellula, cosicché un piccolo numero di recettori può internalizzare una grande quantità di LDL. Questo fenomeno è denominato "riciclaggio".

Quando la concentrazione di colesterolo negli epatociti cresce, la trascrizione del gene del recettore per le LDL è soppressa e le LDL sono trattenute nel sangue. Al contrario, quando i livelli di

colesterolo epatico diminuiscono viene indotta la trascrizione del gene del recettore per le LDL che sono captate più rapidamente e la quantità di LDL nel plasma diminuisce.

La regolazione della sintesi epatica dei recettori per le LDL è il principale elemento di controllo dei livelli plasmatici delle LDL e di conseguenza anche del colesterolo.

La quota di colesterolo che penetra nella cellula è capace di determinare da un lato l'inibizione dell'attività della β -idrossi- β -metilglutaril-CoA reductasi (HMG-CoA reductasi), l'enzima

chiave nella sintesi del colesterolo, e dall'altro di stimolare l'attività dell'Acil-Colesterolo-Acil-Transferasi (ACAT), l'enzima che esterifica il colesterolo libero

per poterlo conservare nei depositi cellulari. L'effetto netto di questo meccanismo coordinato è che la quantità intracellulare del colesterolo, soprattutto di quello

libero, rimane così costante.

Le LDL contengono il 75% del colesterolo plasmatico e sono responsabili del suo deposito nei tessuti periferici.

Iperlipidemia: fattore di rischio per l'aterosclerosi

Il termine **iperlipidemia** indica un assetto lipoproteico non corretto con un'elevata concentrazione di LDL, a volte correlata ad una riduzione della quota di HDL. Oggi tale termine è stato sostituito dal

termine **dislipidemia** che è un termine più generale ed indica un'anomalia nei valori ottimali delle lipoproteine. **L'iperlipidemia costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza dell'aterosclerosi.**

Può essere determinata da fattori genetici quali la ridotta sintesi del recettore per le LDL, da fattori ambientali, da condizioni patologiche (ipotiroidismo) o da una componente multifattoriale.

LINEE GUIDA DEL NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATIONAL PROGRAM (NCEP)

Le linee guida dettate dall'NCEP nel 2001 sono delle indicazioni da seguirsi per la diagnosi, la valutazione e il trattamento di pazienti con iperlipidemia, allo scopo di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. I livelli plasmatici desiderabili di colesterolo totale e di trigliceridi, sono riassunti nella tabella. Le linee guida sottolineano come la riduzione degli elevati livelli di "colesterolo cattivo" LDL rappresenti l'obiettivo primario del trattamento dell'ipercolesterolemia e stabiliscono che i target fissati rappresentano le minime riduzioni raccomandate e che i livelli di LDL devono, se possibile, essere portati anche al di sotto di questi valori. Le raccomandazioni delle linee guida suddette non si limitano a fissare semplicemente dei limiti di colesterolemia ideali da raggiungere, ma si preoccupano di valutare il rischio di coronaropatia nella sua globalità, considerando nel dettaglio tutte le possibili cause di danno vascolare che nell'insieme sottendono la malattia aterosclerotica. Vengono proposti degli algoritmi di rischio cardiovascolare, che tengono conto dell'età, del sesso, della presenza del fumo,

LDL CHOLESTEROL	
Less than 100	Optimal Goal
100 to 129	Close to Optimal
130 to 159	Borderline High
160 to 189	High
190 or higher	Very high (definite risk)
HDL CHOLESTEROL	
Less than 40	Low (High Risk)
60 or higher	High (Optimal)
TRIGLYCERIDES	
Less than 150	Optimal Goal
TOTAL CHOLESTEROL	
Less than 200	Optimal Goal
200 to 239	Borderline High
240 or higher	High

della pressione arteriosa, del diabete e della colesterolemia.

In tal modo, a seconda dell'associazione dei vari fattori di rischio, viene identificato il livello di rischio coronarico a 10 anni: basso sotto il 5%, lieve tra il 5 e 10%, moderato tra il 10 e 20 %, alto tra il 20 e 40%, molto alto oltre il 40%. Inoltre tali linee guida non si limitano a quantificare il rischio coronarico a seconda del valore di colesterolemia, ma propongono delle flow chart comportamentali e terapeutiche per il controllo della lipidemia e della pressione arteriosa che tengono conto dell'associazione dei vari fattori di rischio car-

diovascolare. Per esempio, per un paziente che presenta un rischio assoluto di cardiopatia ischemica superiore al 20%, verrà necessariamente richiesto un maggior controllo dei valori di colesterolo anche più ravvicinati nel tempo, rispetto ad un altro paziente con rischio cardiovascolare inferiore. Pertanto, in tal modo gli algoritmi comportamentali proposti dalle linee guida non sono solo finalizzati ad ottenere il controllo di un fattore di rischio, ma diventano utili nella pratica clinica per la stratificazione prognostica del rischio cardiovascolare e per adottare le misure di prevenzione più idonee.

TERAPIE NON FARMACOLOGICHE NEL TRATTAMENTO DELLE IPERLIPIDEMIE

La dieta, l'aumento dell'attività fisica e, se indicato, la riduzione del peso corporeo, costituiscono l'approccio iniziale al trattamento dell'iperlipidemia. La dieta gioca un ruolo importante: una dieta ricca di grassi saturi, di colesterolo e povera di fibre può portare all'alterazione dei processi di sintesi e di degradazione delle lipoproteine. Perciò la dose giornaliera di grassi non deve superare il 30% del fabbisogno calorico giornaliero, e tra questi sono da preferirsi i grassi insaturi rispetto a quelli saturi che devono costituire al massimo il 10% dei grassi totali. Il contenuto di colesterolo della dieta non deve superare i 150-300 mg al giorno. Al risveglio si consiglia di bere il succo di un limone diluito con acqua oppure di un pompelmo o di due arance. Il limone è da molti considerato una panacea: viene usato come battericida, antisettico, antidiabetico, diuretico, dimagrante, antidiarroico, antiacido e antisclerotico poiché elimina gli indurimenti del corpo soprattutto se localizzati nei vasi sanguigni. Il pompelmo ha proprietà dimagranti, favorisce le funzioni digestive stimolando la funzione epatica e promuove la secrezione dei succhi gastrici. L'arancia è ricca di vitamina C, ma apporta anche discrete quantità di vitamina A e PP. Queste tre vitamine hanno azione protettiva sui vasi sanguigni. Sarebbe da preferirsi l'arancia intera al suo succo poiché spremendo l'arancia si perdono elementi importanti come le fibre vegetali. Dopo un'ora si può fare colazione scegliendo una delle seguenti opportunità:

- caffè di orzo o infusi di rosa canina, tiglio o camomilla accompagnati da pane integrale tostato e da un po' di miele;

- una bevanda come quelle sopra citate con pane integrale tostato e noci oppure mandorle o pinoli;

- frutta fresca di stagione.

A metà mattinata si può fare uno spuntino con un frutto fresco di stagione.








A pranzo si possono mangiare verdure crude miste di stagione condite con olio extravergine d'oliva e poco sale marino (carciofo, carota, pomodoro), un piatto con pasta integrale, riso, orzo, grano saraceno, verdure cotte a vapore (cavolo, asparagi, mais) e pane integrale. A metà pomeriggio si può mangiare una mela che è in grado di abbassare i livelli ematici di colesterolo. Per cena si possono mangiare verdure crude miste o anche cotte a vapore condite come a pranzo ed uno dei seguenti alimenti proteici (mai lo stesso): legumi, pesce, noci, mandorle, formaggi freschi, uova cotte. Due alimenti speciali nella dieta per le iperlipidemie sono la soia e il pesce. La soia come tutti i legumi contiene proteine, grassi, zuccheri, minerali e vitamine. Tuttavia a differenza dei fagioli, dei ceci, dei piselli, delle lenticchie e delle fave si distingue per le caratteristiche delle proteine e dei grassi. Il contenuto proteico si aggira intorno al 40%, ben superiore alla quantità apportata in media da altri alimenti come il manzo magro (20%), il pesce (20%), il riso (8%).

Le proteine contengono inoltre tutti e 8 gli aminoacidi essenziali. Il notevole contenuto di acidi grassi (in media il 20%) non è di ostacolo alla sua utilizzazione poiché per il 90% sono acidi grassi insaturi che abbassano il colesterolo sanguigno e hanno azione protettiva nei confronti delle malattie cardiovascolari. La soia contiene anche lecitine (fosfolipidi) che favoriscono l'espulsione dei grassi con la bile. Il pesce contiene grassi con una composizione particolare: accanto ad una modesta quantità di grassi saturi compaiono gli acidi grassi

polinsaturi omega-3 come l'acido eicosapentaenoico e l'acido docosaesaenoico. Gli acidi grassi omega-3 abbassano i livelli plasmatici di trigliceridi.

Oggi molto in voga è la cosiddetta "dieta a zona": la zona non è una dieta nell'accezione comune del termine, ossia un breve periodo di sacrifici e rinunce per dimagrire, ma è una potente strategia alimentare, facile da mettere in pratica, ideata e sviluppata negli Stati Uniti d'America dal Dr. Barry Sears. *La Zona è uno stile di vita per il benessere, è imparare a mangiare bene sempre, ogni giorno, a ogni pasto, per sentirsi più leggeri, più forti, più vitali.* La zona è un trattamento non farmacologico di supporto per l'ipertensione, l'iperinsulinemia, l'insulinoresistenza, il diabete di tipo 2, le cardiopatie, le **dislipidemie** (trigliceridi alti, colesterolo alto- HDL basso, LDL alto), le patologie autoimmuni (artrosi), le malattie infiammatorie (dermatiti, ulcere, ecc.), la depressione, l'impotenza, l'affaticamento cronico, l'infertilità, e per molte altre patologie croniche.

La dieta Zona è centrata sull'intricato legame biochimico che esiste tra l'alimentazione e gli ormoni del corpo umano. Dal momento che la produzione di ormoni è fortemente influenzata dalla dieta, il Dr. Barry Sears, ha scoperto che mangiando l'appropriato rapporto di Carboidrati, Proteine e Grassi è possibile indurre il nostro corpo a produrre una precisa ed equilibrata secrezione ormonale che gli permette di funzionare e rendere al massimo. Nello specifico, utilizzando il cibo nella giusta combinazione e nelle giuste quantità, si possono generare appropriati segnali chimici all'interno del nostro corpo e mantenere entro "zone" ideali (non troppo alti, non troppo bassi) i livelli di tre gruppi di ormoni: Insulina, Gluca-

DIETA IPOLIPIDEMIZZANTE Indicazioni dietetiche raccomandate dall'E.A.S. (Società Europea dell'Aterosclerosi)							
	Alimenti consigliati	Alimenti da assumere con moderazione	Alimenti da evitare		Alimenti consigliati	Alimenti da assumere con moderazione	Alimenti da evitare
Cereali	Pane, fette biscottate, cracker integrali per colazione, pasta integrale, riso		Cornetto, brioche	Grassi		Oli monosaturi: olio di oliva; oli polinsaturi: girasole, mais, noce, cartamo, margarine morbide (non idrogenate), fette con oli ricchi in acidi grassi polinsaturi	Burro, sugna, lardo, olio di palma, margarine dure, grassi idrogenati, salse con panna o burro
Prodotti caseari	Latte scremato, formaggi molto magri (fiocchi di latte)	Latte parzialmente scremato, formaggi medio grassi, come camembert, mozzarella, yogurt magro (una volta alla settimana)	Latte intero, latte condensato, panna, yogurt intero, formaggi grassi	Frutta e verdure	Tutte le verdure fresche e surgelate con preferenza ai legumi: fagioli freschi e secchi, lenticchie, ceci, mais, patate al cartoccio o bollite, tutti i tipi di frutta fresca o secca, frutta in scatola (non zuccherata)	Patate al forno o fritte in oli vegetali (fino a due volte al mese)	Patate al forno o fritte, verdure fritte in oli o grassi sconsigliati o di provenienza ignota, verdure salate o in scatola
Uova	Albume d'uovo	Uova intere (due alla settimana)					
Zuppe	Consommé, minestre di verdure						
Pesce	Ogni tipo di pesce bianco (alla griglia, al cartoccio, affumicato)	Pesce fritto in olio	Uova di pesce, pesce fritto in oli e grassi di provenienza ignota o sconsigliati	Dessert	Sorbetti, gelatine, budini preparati con latte scremato, macedonie, meringa	Gelati, budini, frittelle	Crema per pasticceria, crema con panna o burro
Crostacei e mitili	Ostriche, capesante, cozze	Aragosta e scampi	Gamberoni, gamberi, calamari	Cibi al forno		Pasticceria, biscotti con margarina od oli vegetali (una o due volte alla settimana)	Pasta frolla in commercio, biscotti, sfornati in commercio, snack
Carne	Tacchino, pollo, vitello, caccagione, coniglio, vitellino (evitare le parti grasse e con pelle)	Manzo molto magro, (fino a tre volte alla settimana), prosciutto crudo (solo parte magra), capretto (una o due volte alla settimana), salsicce di vitello o polle, fegato due volte al mese	Anatra, oca, tutte le carni grasse, salsicce, pancetta, prosciutto crudo con grasso, prosciutto cotto, salame, pasticcio di carne, patè, pelle di pollame, sugo di carne	Dolci confezionati	Torrone, dolci bolliti	Marzapane	Cioccolato, caramelle al cioccolato o ripiene, snack al cocco
Frutta secca	Noci e castagne fresche	Mandorle, arachidi, pistacchi, noci secche	Noce di cocco, nocciole salate	Bevande	Tè, caffè istantaneo o da filtro, acqua minerale, analcolici, bevande dietetiche	Alcolici	Bevande al cioccolato, Irish coffee
				Condimenti	Pepe, senape, erbe, spezie, aceto, limone		Sale aggiunto, maionese

gone, Eicosanoidi particolarmente critici per il buon funzionamento e la salute di tutto l'organismo.

Il primo di questi ormoni, l'insulina, è un ormone dell'accumulo e una delle sue funzioni è quella di guidare i nutrienti nelle cellule. La principale sostanza spinta nelle cellule dall'insulina è il glucosio (l'unica forma di zucchero presente nel circolo sanguigno).

Adeguati livelli di insulina sono indispensabili per nutrire il cervello e i muscoli con il carburante (glucosio) di cui hanno bisogno. Sfortunatamente, un'eccessiva secrezione dell'insulina, causa molti problemi.

Questo è ciò che accade quando mangiamo un pasto molto ricco di carboidrati o molto abbondante, soprattutto se povero di grassi e proteine.

Se in un pasto si consumano troppi carboidrati (zuccheri), il nostro corpo produce un'eccessiva quantità di insulina, che interviene per spingere l'eccesso di zuccheri nel fegato: la più grande fabbrica del

nostro corpo. L'insulina ordina al fegato di trasformare lo zucchero in eccesso in grassi! Questi grassi vengono immessi nel circolo sanguigno e trasportati per essere accumulati nel tessuto adiposo. L'insulina è quindi anche responsabile dell'accumulo di grassi. Il secondo ormone, il glucagone, fa l'opposto dell'insulina e aiuta a rilasciare l'energia accumulata dalle cellule. Il glucagone è prodotto, principalmente, quando mangiamo cibi che contengono proteine. Le correnti abitudini alimentari spesso causano nel nostro corpo la produzione di troppa insulina e troppo poco glucagone.

Aumentando la secrezione di glucagone, noi possiamo spingere il nostro organismo ad utilizzare l'energia accumulata, sotto forma di grassi, come carburante per le sue attività. Il glucagone ordina anche al fegato di rilasciare glucosio (unico nutrimento per il cervello) nel circolo sanguigno. Gli eicosanoidi sono ormoni potentissimi, controllano tutti gli altri sistemi

ormonali dell'organismo (livelli di Insulina compresi) e ogni singola funzione fisiologica: il sistema cardiovascolare, quello immunitario, il sistema nervoso centrale, l'apparato riproduttivo, ecc...

La Dieta Zona, mantiene i livelli dell'insulina entro un preciso intervallo: non troppo alti e non troppo bassi. In questo modo l'insulina può svolgere il suo ruolo essenziale nutrendo le cellule, ma vengono evitate le moltissime conseguenze patologiche di eccessivi livelli di insulina nel sangue. Il rapporto ideale tra i macronutrienti, per una modulazione ormonale perfetta è stato individuato nella combinazione 40% di Carboidrati, 30% di Proteine e Grassi (dove le percentuali indicano l'apporto calorico). Concludendo la Zona non è una dieta dimagrante, ma è un programma di controllo ormonale da seguire sempre per stare bene e mantenersi in salute.

Il calo dell'eccesso di grasso è solo un piacevole effetto collaterale.

Aterosclerosi

L'aterosclerosi (athéra = poltiglia cioè accumulo di lipidi; sclérosis = indurimento cioè l'ispessimento della tonaca intima delle arterie), rappresenta la principale causa di mortalità e morbilità nei Paesi sviluppati al giorno d'oggi.

È quindi un tema, quello che andremo dipanando nelle prossime pagine, sicuramente interessante

ed attuale e che nessuno può permettersi di ignorare.

L'aterosclerosi è responsabile della modificazione strutturale e funzionale a livello arterioso. Può portare a gravi conseguenze quali l'infarto del miocardio, l'angina pectoris, l'ICTUS, malattie cerebrovascolari, la claudicatio intermittens a livello periferico.

Negli ultimi anni la medicina ha compiuto notevoli passi nello studio dei meccanismi che portano alla formazione dell'aterosclerosi, frutto della ricerca in campo clinico-patologico, dello sviluppo di modelli animali e cellulari per studi in vivo e in vitro e delle conoscenze acquisite nella biologia molecolare.

FISIOPATOLOGIA DELLA PLACCA ATEROMASICA

In passato, il processo di aterosclerosi era considerato come un lento accumulo di componenti inerti nel lume di una arteria fino alla sua occlusione, mentre l'endotelio era considerato semplicemente come una membrana semipermeabile. Oggi è noto che la maggior parte degli eventi clinici legati all'aterosclerosi deriva da lesioni causa di stenosi. Inoltre si è visto che l'endotelio rappresenta un

organo vero e proprio con attività endocrina, autocrina e paracrina.

La progressione di queste lesioni può essere rallentata, fermata e persino fatta regredire.

L'inizio e la progressione delle lesioni e degli eventi clinici dell'aterosclerosi sono regolati dallo scambio attivo di messaggi tra vari tipi cellulari. La molteplicità e la complessità dei meccanismi di trasmissione di questi

segnali suggeriscono che interventi terapeutici mirati, ad esempio, su un singolo fattore di crescita o una citochina non sia così semplice e possibile.

La semplice diminuzione dei livelli di lipidi rappresenta un intervento efficace su questi meccanismi, come dimostrato dal fatto che livelli plasmatici elevati di "colesterolo cattivo" LDL contribuiscono all'aterosclerosi.

IPOTESI PRINCIPALE DEI MECCANISMI CHE PORTANO ALL'ATEROSCLEROSI

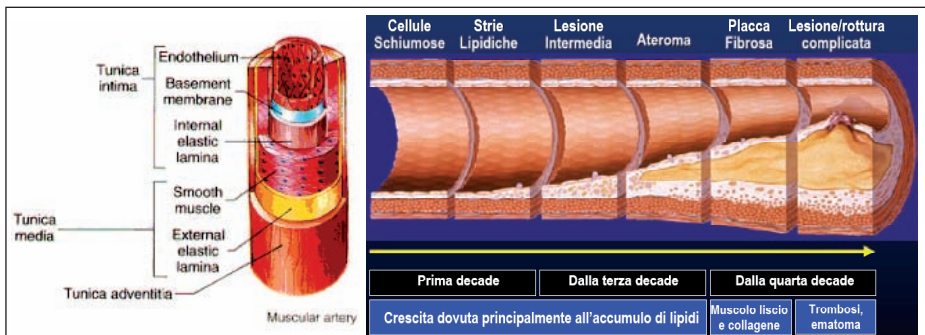
L'aterosclerosi è considerata come una risposta di tipo immuno-infiammatoria dell'intima ad un danno tissutale. La parete delle arterie è formata da tre strati concentrici:

- tunica intima, luminale,
- tunica media, intermedia,

■ tunica avventizia, esterna.

La tunica intima consiste nell'endotelio vascolare ancorato alla lamina elastica interna da un sottile strato di collagene e fibre di elastina. Le componenti cellulari principali della tunica intima sono

le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce. L'ammontare della muscolatura liscia e del tessuto elastico presente nella tunica intima varia a seconda dell'età. Dopo la nascita l'intima si ispessisce fino a divenire più grossa della tunica



media dopo l'adolescenza (aumento adattativo). Durante l'età adulta l'intima può diventare marcatamente spessa

a causa dell'aterosclerosi. Questi ispessimenti sono associati a regioni soggette a particolari stress meccanici e/o tensori. In presenza

di stimoli aterogenici sono queste le aree in cui le lesioni si formano per prime e divengono più facilmente sintomatiche.

DANNO ENDOTELIALE

L'aterosclerosi è classificata come un disordine sistemico che si manifesta in siti particolarmente predisposti alla formazione delle lesioni come le arterie elastiche iliache, l'aorta e la carotidea.

L'endotelio ha una funzione protettiva, formando una barriera che si interpone tra il torrente circolatorio e la parete vasale, e di tipo endocrino poichè è responsabile della sintesi e del rilascio di sostanze vasoattive, che controllano il tono, e che controllano la differenziazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Ostacola inoltre l'adesione di elementi figurati del sangue quali piastrine, eritrociti, leucociti, e controlla la permeabilità vasale. Infatti sintetizza [2]:

■ **ossido nitrico (NO)**: regola il tono vascolare, la pressione sanguigna, impedisce l'aggregazione e l'adesione piastrinica, inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce

■ **endotelina-1 (ET-1)**: responsabile della costrizione a livello della componente muscolare dei vasi, o della vasodilatazione a livello endoteliale, promuove la proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari

• **prostaciclina (PGI 2)**: ha azione vasodilatatrice e antiaggregante piastrinica

• **adrenomedullina**

• **attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA)**: promuove la lisi dei coaguli di fibrina e la sintesi di antitrombina III.

Una compromessa produzione di NO, o una sua aumentata degradazione, può costituire l'evento iniziale nell'insorgenza dell'aterosclerosi così come la promozione della proliferazione da parte della endotelina-1 può contribuire a tali processi.

MIGRAZIONE DEI MONOCITI E ACCUMULO LIPIDICO

Gli eventi che danno inizio al processo di aterosclerosi sono un'aumentata adesione di monociti sulla parete arteriosa e un'aumentata assunzione di LDL. La lesione iniziale dell'endotelio si sviluppa quando i monociti attraversano la barriera endoteliale localizzandosi nell'intima. Dopo la penetrazione i monociti si convertono in macrofagi incamerando grandi quantità di lipidi e divenendo cellule schiumose o foam cells (così chiamate per l'aspetto del citoplasma). In concomitanza si ha il rilascio di fattori di crescita, sostanze citotossiche e pro-coagulanti. Il reclutamento dei monociti circolanti prevede:

■ variazione della permeabilità vascolare;

■ alterazione dell'espressione di recettori per l'adesione cellulare;

■ intervento di mediatori dell'infiammazione.

L'attivazione dell'endotelio aumenta l'adesività per gli elementi figurati del sangue.

La fonte del colesterolo che si accumula nella parete arteriosa sono le lipoproteine plasmatiche, in particolare le LDL. Le LDL sono normalmente coinvolte nel trasporto di colesterolo e nutrienti attraverso le pareti dei vasi per arrivare alle cellule. L'ingresso nelle cellule è modulato dai recettori per le LDL, la cui sintesi è regolata dalla quantità di colesterolo presente all'interno della cellula. Il flusso di LDL, VLDL e IDL attraverso le pareti dei vasi è regolato direttamente dalle rispettive concentrazioni plasmatiche, anche se è la ritenzione specifica delle lipoproteine nello spazio sub-endoteliale, anziché l'entità del trasporto, a determinare le modificazioni della parete arteriosa.

Le LDL devono subire delle modificazioni chimiche come l'ossidazione, l'acetilazione e la coniugazione con aldeidi per essere internalizzate nei macrofagi. L'ossidazione delle LDL avviene in due fasi:

1. LDL parzialmente ossidate

Dopo l'accumulo nello spazio sub-endoteliale, l'apoB (porzione proteica delle LDL) può essere lievemente ossidata dalle cellule vascolari residenti. Le LDL parzialmente ossidate promuovono l'infiammazione e stimolano le cellule vascolari a produrre fattori per il reclutamento dei monociti ed il loro differenziamento in macrofagi all'interno dell'intima. Lo sbilanciamento dell'equilibrio tra le forze pro-ossidanti e anti-ossidanti è quindi importante nell'insorgenza dell'aterosclerosi.

2. LDL completamente ossidate

Il secondo stadio dell'ossidazione delle LDL inizia con la penetrazione dei monociti all'interno dell'intima e la loro conversione in macrofagi. Questi ultimi stimolano l'ulteriore perossidazione delle LDL con modificazione anche della porzione proteica che acquista una maggiore carica negativa. La modificazione della parte proteica

porta ad un calo di riconoscimento da parte del recettore per le LDL a favore dei recettori dei macrofagi. L'ingresso delle LDL completamente ossidate nei macrofagi, al contrario delle LDL, non è soggetto a downregulation, quindi il macrofago può riempirsi di lipidi divenendo una cellula schiumosa (foam cell).

L'ossidazione delle LDL produce alcuni effetti:

- reclutamento monociti e linfociti T;
- inibizione della motilità dei macrofagi nell'intima;
- effetto citotossico con rilascio di lipidi ed enzimi lisosomiali da parte delle cellule distrutte;
- inibizione della dilatazione del vaso endotelio-dipendente;
- promozione della formazione di trombi;
- azione immunogenica (non presente nelle LDL native).

I lipidi ossidati presenti nelle lesioni aterosclerotiche stimolano la produzione di fattori di crescita ed altre molecole normalmente non espressi nelle pareti arteriose

che possono indurre la proliferazione e la chemiotassi delle cellule muscolari lisce. Normalmente le cellule muscolari lisce formano una **capsula fibrosa** attraverso la deposizione di una matrice di nuovo tessuto connettivo e l'accumulo di lipidi intracellulari ed extracellulari. La capsula assume la struttura di una matrice collagenosa con all'interno cellule muscolari lisce.

Quest'ultime si trasformano, in misura minore, in cellule schiumose. Anche la matrice extracellulare della placca partecipa agli eventi di adesione, proliferazione e migrazione legati allo sviluppo della lesione.

Alcuni macrofagi, trasformati in cellule schiumose, possono uscire dall'intima esportando le lipoproteine in accumulo, mentre altri macrofagi muoiono nelle lesioni rilasciando il loro contenuto lipidico, contribuendo così alla formazione di un core lipidico altamente trombogenico. L'apoptosi dei macrofagi sembra derivare dalla mancanza di un fattore di crescita specifico, associata alle

grandi quantità di TNF- α (Tumor Necrosis Factor) presente nelle lesioni aterosclerotiche.

La calcificazione della lesione imprigiona il colesterolo nel calcio mineralizzato. Nelle lesioni avanzate è possibile trovare cristalli di colesterolo anche all'interno dei macrofagi.

L'ispessimento dell'intima durante il processo aterosclerotico è legato ad una sua neovascolarizzazione. I microvasi hanno un ruolo fondamentale nell'aterogenesi in quanto nutrono la lesione nascente e possono trasportare fattori di crescita, molecole di adesione, sostanze vasoconstrictrici o vasodilatatorie, eccetera.

La progressione della lesione delle arterie coronariche è tipicamente imprevedibile.

È possibile che le lesioni siano causate da successive rotture e riparazioni delle placche che portano all'ispessimento della parete dei vasi.

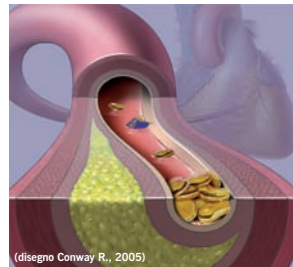
Elevati livelli plasmatici di colesterolo sono associati ad uno stato ipercoagulativo e ad una aumentata reattività piastrinica.

SINDROME CORONARICA ACUTA

La sintomatologia si manifesta con lo sviluppo di un trombo che protude nel lume del vaso e rallenta il flusso del sangue. La perdita di piccole aree di endotelio in corrispondenza delle placche esponono il tessuto connettivo sottostante favorendo l'adesione piastrinica. Quando l'area di distacco è grande si forma il trombo. All'erosione delle placche sono associati indicatori di attivazione infiammatoria. L'erosione endoteliale è responsabile di un quarto dei casi di formazione di trombi. La rottura della capsula mette a contatto il contenuto della placca con il sangue, inducendo l'adesione, l'aggregazione e l'attivazione piastrinica.

La probabilità di un evento trombotico significativo aumenta col diminuire del flusso di sangue attraverso il lume, la superficie esposta in seguito alla rottura della capsula favorisce ulteriori eventi trombotici.

Le caratteristiche che favoriscono



(disegno Conway R., 2005)

la rottura delle placche sono:

- core lipidico di grandi dimensioni;
- capsula sottile;
- alta densità di macrofagi attivi (che distruggono il tessuto connettivo);
- contenuto ridotto di cellule muscolari lisce.

Una certa percentuale di eventi coronarici acuti è legata a fattori esterni come stress emozionali ed esercizio fisico intenso.

È sufficiente la rottura di una sola lesione in un punto strategico per portare alla morte di un individuo. Inoltre anche i fattori genetici determinano l'insorgenza o meno della malattia a parità di fattori ambientali. I geni candi-

dati sono parecchie centinaia. Lo studio genetico può contribuire a determinare la suscettibilità all'aterosclerosi anche se occorre tenere conto delle variabili ambientali che possono contribuire a determinare i tempi di progres-

sione dell'aterosclerosi.

L'influenza dei fattori genetici nel processo di aterosclerosi avviene su vari livelli:

- livello base del rischio (ipercolesterolemia familiare);
- progressione delle lesioni (in-

dividui resistenti a fattori ambientali);

- capacità di recupero della parete arteriosa dopo uno stress acuto;
- soglia della manifestazione clinica.

Prevenzione e stili di vita

Le malattie cardiovascolari riconoscono un'eziologia multifattoriale, cioè più fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, abitudine al fumo di sigaretta, diabete, colesterolemia) contribuiscono contemporaneamente al loro sviluppo. I fattori di rischio sono caratteristiche che, se presenti in un soggetto sano, aumentano la probabilità di insorgenza della malattia. I fattori di rischio sono stati individuati ed è stata dimostrata la reversibilità del rischio, pertanto la malattia cardiovascolare è oggi prevenibile: di infarto e di ictus si può non ammalare e si deve non ammalare.

I fattori di rischio cardiovascolare si dividono in **modificabili** (attraverso cambiamenti dello stile di vita o mediante assunzione di farmaci) e **non modificabili**.

Fattori di rischio non modificabili

- **Età:** il rischio aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età
- **Sesso maschile:** gli uomini sono più a rischio delle donne. Nella donna il rischio aumenta sensibilmente dopo la menopausa
- **Familiarità:** parenti con eventi cardiovascolari in età giovanile (meno di 55 anni negli uomini e di 65 nelle donne).

Fattori di rischio modificabili

- **Fumo:** la nicotina accelera il battito cardiaco e fa aumentare la pressione arteriosa. Il monossido di carbonio diminuisce la quanti-

tà di ossigeno, vitale per il cuore, presente nel sangue e favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi.

■ **Iperensione (pressione arteriosa elevata):** una pressione arteriosa elevata costringe il cuore a un superlavoro e accelera la formazione di aterosclerosi nelle pareti delle arterie.

■ **Colesterolemia totale elevata:** il colesterolo, una sostanza normalmente presente nell'organismo, può trovarsi in quantità eccessive nel sangue a causa di un'alimentazione ricca di grassi (specialmente di origine animale) e di colesterolo o, più raramente, a causa di una predisposizione genetica. Maggiore è la sua quantità, più alto è il rischio che si depositi nelle pareti delle arterie.

■ **Bassa HDL-colesterolemia:** la HDL-colesterolemia è una lipoproteina utile per rimuovere la colesterolemia in eccesso; minore è la sua quantità, maggiore è il rischio cardiovascolare.

■ **Diabete:** il diabete, se non correttamente controllato, può favorire l'aterosclerosi, incrementando il rischio cardiovascolare.

Il rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia cardiovascolare dipende dall'entità dei fattori di rischio; il rischio è continuo e aumenta con l'età, pertanto non esiste un livello a cui il rischio è nullo.

Tuttavia, anche in presenza di fattori non modificabili, eliminando o diminuendo quelli modificabili

è possibile ridurre il rischio cardiovascolare o mantenerlo a livelli favorevoli.

Come?

■ **Smettendo di fumare:** il fumo, dopo l'età, è il fattore più importante nell'aumento del rischio cardiovascolare. Già dopo pochi anni dall'aver smesso, il rischio cardiovascolare si riduce in modo rilevante.

■ **Controllando l'alimentazione:** un'alimentazione troppo abbondante o ricca di grassi, specialmente quelli di origine animale, produce un eccesso di colesterolo nel sangue e accelera la formazione di placche aterosclerotiche (depositi di grasso) che ostruiscono le arterie. Un'alimentazione con limitato consumo di grassi di origine animale (come carne, burro, formaggi, latte intero), povera di sodio (contenuto nel sale) e ricca di fibre (verdura, frutta, legumi) contribuisce ad abbassare il livello della colesterolemia e della pressione arteriosa.

■ **Svolgendo attività fisica:** la sedentarietà contribuisce a ridurre l'efficienza del muscolo cardiaco, che si affatica maggiormente per pompare il sangue nelle arterie. Inoltre, senza un'attività fisica regolare le calorie in eccesso si accumulano, favorendo il sovrappeso, lo sviluppo di diabete, l'aumento della pressione arteriosa e della colesterolemia. L'esercizio fisico regolare rafforza il cuore e migliora la circolazione del sangue. Non è necessario fare sport o svol-

gere attività particolarmente faticose: è sufficiente camminare per 30 minuti al giorno.

■ **Controllando il peso:** il peso non ha un'azione diretta sullo sviluppo delle malattie cardiovascolari, ma un eccesso di peso favorisce lo sviluppo di fattori di rischio come ipertensione, colesterolemia elevata e diabete. Il peso, inoltre, è strettamente collegato al tipo di

alimentazione e all'attività fisica svolta: il giusto peso, infatti, deriva dal bilanciamento delle calorie introdotte con l'alimentazione e spese con l'attività fisica.

L'ipercolesterolemia costituisce uno dei principali fattori di rischio per la vasculopatia aterosclerotica e in particolare per quella coronarica.

In particolari condizioni (ipertensione, fumo, stress, diabete) le LDL penetrano attraverso l'endotelio e lì si ossidano; le LDL ossidate richiamano cellule infiammatorie che fagocitano lipidi e colesterolo, formando la placca lipidica (ateroma). La placca può ulcerarsi inducendo l'aggregazione piastrinica e la formazione di un trombo occludente.

Terapie farmacologiche nel trattamento delle iperlipidemie

I farmaci ad oggi disponibili per ridurre la colesterolemia sono le **statine** che bloccano competitivamente la sintesi del colesterolo epatico inibendo l'azione dell'enzima HMG CoA reduttasi, le **resine** che aumentano la conversione del colesterolo in acidi biliari nel fegato, i **fibrati** che aumentano l'ossidazione degli acidi grassi nel fegato, diminuendo i trigliceridi e gli **acidi nicotinici** consentono di abbassare l'indice di rischio, alzando la frazione buona e abbassando quella cattiva.

Nella pratica clinica si riscontra che non tutti i pazienti tollerano i farmaci ipocolesterolemizzanti; alcuni soggetti riferiscono dolori muscolari e astenia anche in assenza di alterazioni degli esami di laboratorio specifici per danno muscolare.

Tra gli effetti collaterali che si possono verificare durante la terapia farmacologica menzioniamo: aumento delle transaminasi, senza una reale epatopatia, aumento dei livelli di CP e CPK, talvolta (raramente) accompagnati da mialgie e

miopatie, problemi a livello intestinale (stipsi e nausea) e interazione con l'assorbimento di altri farmaci (vedi resine).

Pertanto, nonostante siano presenti in commercio prodotti sicuri ed efficaci, vi è l'esigenza di studiare prodotti alternativi che associno all'efficacia una maggiore tollerabilità.

Esistono molti validi rimedi fitoterapici utili in caso di dislipidemie: **Carciofo, Gugul, Resveratrolo, Aglio, Isoflavoni, Riso rosso fermentato, Policosanoli.**

CARCIOFO

Apprezzato fin dai Greci e dagli Egizi per i suoi effetti tonici e digestivi, il carciofo svolge una spiccata azione coleretica. Il merito è della cinarina, la sostanza di cui è ricco, che stimola la produzione della bile, facilitando la digestione dei grassi e il drenaggio delle tossine attraverso i reni. Gli studi attuali si concentrano però sulla sua particolare efficacia nella lotta al colesterolo. È una droga ricca di acidi fenolici e di acidi organici. Gli acidi fenolici sono rappresentati dall'acido 5-caffeil-chinico detto anche acido clorogenico (2,5%), dall'acido caffeico (1%) e

Il carciofo fa parte degli alimenti indicati per la salute:

AGLIO (<i>Allium sativum</i>)	CIPOLLA (<i>Allium cepa</i>)
ARANCIO (<i>Citrus sinensis</i>)	LEGUMI in genere
LIMONE (<i>Citrus limon</i>)	MAGGIORANA (<i>Origanum majorana</i>)
MANDARINO (<i>Citrus reticulata</i>)	MENTA (<i>Mentha piperita</i>)
POMPELMO (<i>Citrus paradisi</i>)	NOCE MOSCATA (<i>Myristica fragrans</i>)
ASPARGAGO (<i>Asparagus officinalis</i>)	ORZO (<i>Hordeum vulgare</i>)
BASILICO (<i>Ocimum basilicum</i>)	PEPERONCINO (<i>Capsicum annuum</i>)
CAFFÈ (<i>Coffea arabica</i>)	POMODORO (<i>Lycopersicon esculentum</i>)
CANNELLA (<i>Cinnamomum zeylanicum e cinnamomum cassia</i>)	ROSMARINO (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
CARCIOFO (<i>Cynara scolymus</i>)	SALVIA (<i>Salvia officinalis</i>)
CAROTA (<i>Daucus carota</i>)	SEITAN
CARRUBA (<i>Ceratonia siliqua</i>)	SOIA (<i>Glycine max</i>)
CAVOLO e BROCCOLO (<i>Brassica species</i>)	SPINACIO
CICORIA (<i>Cichorium intybus</i>)	THE (<i>Camellia sinensis</i>)
	VINO ROSSO

dall'acido 1,5-dicaffeil-chinico. Gli acidi organici sono l'acido malico (0,8%), l'acido succinico, l'acido

lattico, l'acido fumarico, l'acido citrico e l'acido glicolico. Al carciofo vengono attribuite varie proprietà:

favorisce la produzione della bile da parte del fegato.

Il carciofo possiede anche una valida azione migliorativa sulla bile, che si accompagna ad aumento della funzionalità delle cellule del fegato e della secrezione epatica di bile. Ciò è ulteriormente dimostrato dal fatto che nei pazienti con problemi epatici l'estratto secco di carciofo provoca la rapida scomparsa

dell'ittero, con forte diminuzione di sali e pigmenti biliari nelle urine, ripristino del normale colorito fecale e notevole diminuzione della bilirubina e delle transaminasi.

L'aumento della produzione di bile, inoltre, aiuta a ridurre il colesterolo e il livello dei grassi nel sangue.

È usato per favorire la digestione, soprattutto quando esistono problemi nel funzionamento del fega-

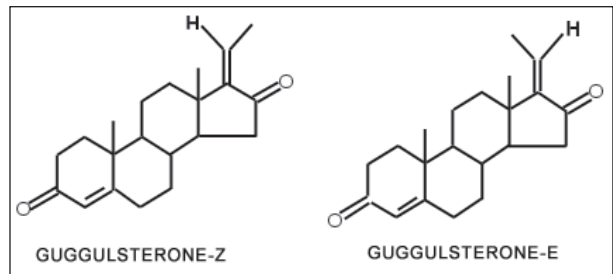
to. Si è dimostrato capace di proteggere il fegato dai danni provocati da numerose sostanze tossiche, tra cui il tetracloruro di carbonio. Questa attività protettiva sul fegato si è dimostrata molto più forte di quella della vitamina E ed è dovuta principalmente alla capacità dell'estratto di carciofo di intrappolare i radicali liberi prima che possano danneggiare il fegato.

GUGUL

Gommoresina di origine indiana contenente guggulsteroni (-steroli), tra i quali quelli con spiccata azione farmacologica. I guggulsteroni sono antagonisti di FXR (farnesoid X receptor) e BAR (bile acid receptor) due recettori coinvolti nella regolazione della secrezione biliare e del metabolismo del colesterolo. La scoperta di questa gommoresina si deve alla disciplina Ajurvedica. Nella medicina ajurvedica viene utilizzata per:

- disordini del metabolismo lipidico ed obesità;
- patologie infiammatorie: pioreta, tonsilliti, faringiti, gengiviti, artrite;
- espettorante e diuretico;
- patologie della pelle;
- disordini neurologici: sedativo.

Si ottiene incidendo il fusto principale dell'albero *Commiphora Mukul*; fuoriesce un fluido giallo aromatico che con il tempo solidifica in grani oro-brunastri dall'odore balsamico. Per l'estrazione viene utilizzato etile acetato: questo solvente separa la resina dalla gomma, priva di attività e tossica, in quanto può essere causa di nausea, vomito, singhiozzo, eccitabilità, apprensione, esantemi, ce-



falea, diarrea. Si conserva la porzione neutra della resina, responsabile dell'azione ipolipemizzante. Guggulipid® (raffinato estratto di *C. Mukul*, brevetto di appartenenza dell'azienda Sabinsa) sembra agire anch'esso inibendo l'HMG-CoA reductasi, perciò la sintesi del colesterolo endogeno, ma anche aumentando l'escrezione fecale di colesterolo, mediante assorbimento di grassi e colesterolo a livello intestinale.

Sembra aumentare la conversione del colesterolo in Sali biliari, promuovere il catabolismo LDL.

L'estratto è in grado di ridurre la perossidazione lipidica, fornire uno stimolo alla secrezione ormonale tiroidea promuovendo quindi l'utilizzo dei grassi di deposito. Lo

studio ha evidenziato tale aspetto, cioè la capacità di Guggulipid di facilitare la trasformazione di T4 in T3. Seppur in rari casi, si è notato nei pazienti in cura un lieve calo ponderale deponibile a tale azione di stimolo tiroideo.

La causa di tale effetto sembra essere una eccessiva stimolazione dell'enzima di conversione (5'-deiodinasi) della tiroxina in triiodotironina.

Vengono raccomandati dosaggi di 25 mg di Guggulipid tre volte al giorno. Si crede, tuttavia, che il guggulsterone possa interferire con l'efficacia di alcuni farmaci a causa di un suo intervento a livello del Cyt-P450. Può aumentare l'attività degli ormoni tiroidei, dell'insulina e delle sulfoniluree.

RESVERATROLO

Il *Polygonum* è una delle fonti più ricche in natura di resveratrolo, divenendo per questo una pianta

molto importante nella fitoterapia moderna. Nota sin dall'antichità ed impiegata in toto come erba

lassativa, ha assunto oggi importanza rilevante proprio per l'elevata concentrazione di resveratrolo

presente nelle radici. Sempre più numerosi sono infatti i riscontri che all'assunzione di composti con attività antiossidante sia associabile una riduzione del rischio di insorgenza di malattie croniche quali le malattie cardiovascolari. In particolare sono molti gli studi a sostegno degli effetti benefici per l'organismo proprio del resveratrolo, ritenuto oggi uno dei più potenti antiossidanti. Il resveratrolo (o 3,4,5-triidrossistilbene) è un composto che si trova naturalmente in molti prodotti alimentari di origine vegetale, quali l'uva rossa e le arachidi; si trova inoltre in alcune piante, di cui il *Polygonum cuspidatum*, o Japanese knotweed, o Caprifoglio giapponese, è la fonte elettiva arrivando a contenere quantità anche 400 volte superiori a quelle dell'uva. Il resveratrolo è tuttavia inizialmente arrivato alla notorietà proprio per la sua presenza nel vino rosso e per essere uno dei fattori coinvolti nel cosiddetto 'paradosso francese': è noto infatti che nei paesi anglosassoni, ed in Francia soprattutto, vi sia un'alimentazione

ricca di grassi e di carni rosse a cui, però, corrisponde una minor incidenza di patologie cardiovascolari; di questo effetto protettivo è ritenuto responsabile proprio il resveratrolo, assunto attraverso il consumo di vino rosso. Dal punto di vista vascolare il resveratrolo inibisce infatti l'ossidazione del colesterolo LDL, nonché l'aggregazione piastrinica e parallelamente riduce il livello di colesterolo e dei trigliceridi. Infine, induce un effetto vasodilatatore del sistema arterioso. L'assunzione di questo potente antiossidante è stata associata quindi alla riduzione del rischio di insorgenza di malattie quali l'aterosclerosi. Recentemente è stato osservato che il resveratrolo viene metabolizzato nel fegato con produzione di un glucoronide e di altri metaboliti contenenti zolfo. Nonostante sia ancora necessaria la raccolta di ulteriori dati farmacologici e clinici sull'attività di questo composto, i risultati preliminari possono già confermare la razionalità di impiego del resveratrolo quale ingrediente per integratori specifici con

proprietà antiossidanti in grado di proteggere l'organismo dallo stress ossidativo, in particolare a carico del sistema cardiovascolare. Infine va sottolineata l'importanza delle fonti naturali e standardizzate di resveratrolo per la presenza del fitocomplesso e per la diversa attività biologica degli isomeri della molecola: è stato osservato che il trans-resveratrolo, cioè quello naturalmente presente nella pianta del *Polygonum*, è l'isomero bioattivo a differenza del cis-resveratrolo che non è dotato delle stesse proprietà biologiche. Recentemente sono stati studiati gli effetti dell'applicazione topica del resveratrolo: è stata evidenziata la capacità del resveratrolo di stimolare la proliferazione cellulare e la produzione di collagene da parte delle cellule con un miglioramento del tono della pelle e con un generale effetto antiaging. Il *Polygonum* è ritenuto una pianta sicura. Gli studi farmacologici e clinici disponibili non riportano tossicità, né effetti collaterali significativi e non sono note particolari, eccetto per l'ipersensibilità individuale.

AGLIO

Il costituente principale dell'aglio fresco non contuso è l'alliina. Quando il tessuto vegetale viene contuso o sottoposto ad essiccazione essa si trasforma in allicina, per azione di un enzima detto alliinasi. L'allicina è un composto instabile e si trasforma per ossidazione all'aria in disolfuro di allile,

che è il costituente maggioritario dell'essenza di aglio e il principale responsabile dell'odore e del sapore caratteristici della droga.

■ Attività **antipertensiva**, come vasodilatatore periferico a livello delle arteriole e dei capillari con meccanismo diretto sulle fibre muscolari lisce.

■ Attività **ipolipemizzante**: riduce l'iperlipemia, in particolare l'ipercolesterolemia, e rallenta lo sviluppo delle placche aterosclerotiche.

■ Attività **antiaggregante piastrinica** ed **antitrombotica**.

■ Attività **antibatterica** contro alcuni Gram-positivi e Gram-negativi e infine attività **antimicotica**.

ISOFLAVONI

L'ipotesi che gli isoflavoni (fitoestrogeni) possano regolare la colesterolemia, non è supportata, con sufficiente evidenza, dai risultati degli studi su cavie e esseri umani.

Alcune frazioni delle proteine di soia possono stimolare i recettori LDL nelle cellule epatiche umane, fornendo così un meccanismo unico di riduzione del colesterolo. La valutazione di globuline di soia

modificate, non dotate di questa proprietà, suggerisce che i responsabili possano essere segmenti di peptidi.

Gli isoflavoni invece, nella fatispecie genisteina e daidzeina, in vitro,

non attivano i recettori LDL.

La soia invece può contribuire alla riduzione del tasso di colesterolo attraverso numerosi suoi costituenti:

- Proteine
- Isoflavoni
- Lecitina
- Saponine
- Fibre.

Diventa fondamentale il ricorso alla soia come alimento, utiliz-

zata ad esempio all'interno di zuppe di legumi e cereali integrali, ma anche come lecitina assunta pura alla dose di alcuni grammi al giorno (5-10) ed anche di isoflavoni qualora si sia di fronte ad una ipercolesterolemia in menopausa. In particolare è stato dimostrato un aumento del colesterolo HDL, una riduzione delle LDL ed una attività antiossidante. I fitoestrogeni sarebbero anche in grado di

inibire l'attività dell'enzima 7 alfa reduttasi, che rappresenta una delle tappe iniziali della biosintesi del colesterolo. Gli isoflavoni inoltre sperimentalmente prevengono le lesioni intimali, inibendo la formazione di neointima. È stato pure registrato un aumento dei recettori per le LDL.

L'integrazione dietetica con soia può consentire una riduzione tra il 15 ed il 25 % del colesterolo.

RISO ROSSO FERMENTATO (*Oryza sativa*)

È un prodotto della fermentazione del riso ad opera di un lievito, il *Monascus purpureus*, che presenta un'attività di inibizione di HMG-CoA reductasi dovuta al suo contenuto in monacoline e risulta

capace di ridurre la sintesi epatica del colesterolo con diminuzione del colesterolo totale e delle LDL. Ad oggi non si è ancora certi se l'azione di abbassamento dei valori di colesterolo totale sia imputabile

a proprietà intrinseche agli estratti presenti in commercio o ad alterazioni sintetiche della naturalità di questo attivo vegetale.

I POLICOSANOLI

Anche noi sappiamo che i policosanoli hanno innumerevoli indicazioni.

La somministrazione orale di policosanoli migliora l'efficienza muscolare, soprattutto quando sottoposti ad intenso allenamento. Stress, astenia e prestazioni sessuali, anche in associazioni con altri adattogeni.

Negli esperimenti in modelli animali e negli studi in volontari sani e in pazienti con ipercolesterolemia di tipo II la miscela ha mostrato possedere un'attività ipocolesterolemizzante, un'azione antiaggregante piastrinica, un'azione cardioprotettiva.

Il componente più importante dei policosanoli sembra essere l'octacosanolo, anche se la somministrazione di questo solo alcool non riproduce per intero gli effetti farmacologici della miscela nel suo complesso.

In natura si trovano in svariate cere vegetali, soprattutto nella parte cereosa dell'olio di germe di riso e

di germe di grano, nell'essudato delle foglie di *Copernicia prunifera* Moore {*Copernicia cerifera* (Arruda da Camara) Mart.} noto come cera carnauba, nella canna da zucchero (*Saccharum officinarum* L.) e nel bambù, nell'alfa-alfa, nel miglio e nel sorgo.

C'è chi dichiara che la miscela di alcoli alifatici presenti nel PPG sia unica e che ci siano differenze anche tra cere di canna di diversa provenienza.

Poco è noto riguardo al meccanismo dell'azione ipolipemizzante di policosanolo.

Gli studi in vitro con policosanolo sono resi difficili a causa della difficoltà nel dissolvere la miscela di alcoli alifatici. Difficoltà che ci dovrebbe fare riflettere su un possibile o meno assorbimento intestinale.

Dagli studi in vitro è ipotizzabile che il principale effetto di policosanolo consista in una riduzione delle LDL tramite l'inibizione della sintesi del colesterolo ad uno step

metabolico precedente la formazione del mevalonato o un aumento del catabolismo delle LDL.

Scopo dello studio

Lo studio da noi condotto ha preso in esame diversi prodotti commerciali, al fine di mettere a confronto l'azione di diversi estratti con attività ipocolesterolemizzante.

Soggetti e metodi

Sono stati arruolati 36 pazienti affetti da ipercolesterolemia, suddivisi in tre gruppi, ciascuno trattato con uno dei tre prodotti ipolipemizzanti valutati.

A tutti i soggetti è stato chiesto di mantenere l'abituale regime alimentare, in modo da escludere influenze dietetiche su un'eventuale modificazione del quadro lipidico. Sono stati determinati i livelli di colesterolemia totale, colesterolo HDL e trigliceridemia, mediante prelievo ematico al momento dell'inizio della terapia ipocolesterolemizzante (tempo "zero")

dopo 30 giorni e dopo 60 giorni dall'inizio della somministrazione dei prodotti.

I lipidi plasmatici sono stati determinati con le seguenti metodiche:

alla fine di entrambi i periodi di trenta giorni i pazienti hanno effettuato un prelievo di sangue per la determinazione di colesterolo (totale, LDL e HDL), trigliceridi,

Apo AI, Apo B, glicemia, uricemia, transaminasi, creatininemia, CPK e una visita medica per il controllo del peso, verifica della compliance.

RISULTATI E TABELLE

POLICÒ, 10 PAZIENTI

A-Policò (BF PHARMA), 30 capsule da 10mg, preparato contenente 10 mg/cps di policosanoli da canna da zucchero cubana (PPG-Dalmer), titolato in policosanoli totali al 95%. Sono stati arruolati 10 pazienti di ambo i sessi, 4 maschi e 6 femmine, di età superiore ai 18 anni, affetti da ipercolesterolemia II tipo, con valori tra 220 e 310 mg/dl.

I pazienti sono stati trattati con 1 capsula da assumersi la sera per

8 settimane.

Sono stati rilevati i valori di colesterolo totale, LDL, HDL, TG, Apo AI, ApoB, volume delle LDL nei giorni 0, 30 e 60.

I risultati sono stati riassunti nella tabella.

Nessun effetto collaterale riscontrato, ottima tollerabilità e compliance.

TABELLA RIASSUNTIVA

	Inizio	Fine	Differenza	Differenza %
Peso	69,5	69,5		
Colesterolo totale	253,3	262	+8,7	+3,44%
Colesterolo HDL	55,1	56,0	+0,9	+1,64%
Colesterolo LDL	174,0	173,0	-1,0	-0,6%
Trigliceridi	112,3	119	+6,7	+5,98%

COLESTAB, 15 PAZIENTI

B-Colesttab (UNIFARCO), preparato contenente 300mg/cpr di Gugulipid (Commiphora mukul), titolato in Guggulsterone al 2,5%, 160 mg e.s. Carciofo (Cynara scolimus) titolato in acido clorogenico al 5,5%, 10 mg di Resveratrolo (Polygonum cuspidatum).

Sono stati arruolati 10 pazienti di ambo i sessi, 3 maschi e 7 femmine, di età superiore ai 18 anni, affetti da ipercolesterolemia II tipo, con valori tra 220 e 310 mg/dl.

I pazienti sono stati trattati con 2 compresse da assumersi dopo il pranzo e dopo la cena per 8 settimane.

Sono stati rilevati i valori di colesterolo totale, LDL, HDL, TG, Apo

AI, ApoB, volume delle LDL nei giorni 0, 30 e 60.

Nessun effetto collaterale registrato, tranne un paziente che ha lamentato un certo disturbo intestinale.

TABELLA RIASSUNTIVA

	Inizio	Fine	Differenza	Differenza %
Peso	74,1	72,7	-1,4	
Colesterolo totale	254,9	220,3	-34,6	-13,6%
Colesterolo HDL	55,8	59,0	+3,2	+5,74%
Colesterolo LDL	163,1	131,5	-31,6	-19,4%
Trigliceridi	183,7	145,1	-38,6	-21,1%

POLICOSANOLI, 11 PAZIENTI

D-prodotto X, estratto di origine cinese contenente 10 mg/cps di policosanoli da canna da zucchero, titolato in policosanoli al 95%. Sono stati arruolati 10 pazienti di ambo i sessi, 3 maschi e 7 femmine, di età superiore ai 18 anni, affetti da ipercolesterolemia II tipo, con valori tra 220 e 310mg/dl.

I pazienti sono stati trattati con

1 capsula da assumersi prima di coricarsi per 8 settimane.

Sono stati rilevati i valori di cole-

sterolo totale, LDL, HDL, TG, Apo AI, ApoB, volume delle LDL nei giorni 0, 30 e 60.

TABELLA RIASSUNTIVA

	Inizio	Fine	Differenza	Differenza %
Peso	69,5	69,5		
Colesterolo totale	257,7	241,3	-16,4	-6,4%
Colesterolo HDL	52,4	54,5	+2,1	+4,0%
Colesterolo LDL	179,3	152,3	-27,0	-15,0%
Trigliceridi	193,4	179,2	-14,2	-7,3%

CONCLUSIONI

1. Lo studio incrociato di tre diversi prodotti, seppur senza termine di paragone verso placebo, ci permette di dichiarare:

a- Gugulipid ha dimostrato una capacità superiore ai policosanoli di abbassare il livello dei trigliceridi, nessuna efficacia nel migliorare il resto del quadro lipidico, forse causa del calo delle HDL;
b- l'estratto cinese di policosanoli, sebbene abbia dimostrato una mediocre capacità nell'abbassare il valore di colesterolo totale, pur superiore all'estratto cubano, dimostra un'efficacia notevole nel migliorare il rapporto CT/HDL.

2. Esistono in commercio valide alternative all'estratto cubano; tuttavia, al momento, il numero limitato di casi trattati non ci permette di trarre conclusioni, data la mancanza di significatività statistica. Dalle prime elaborazioni ot-

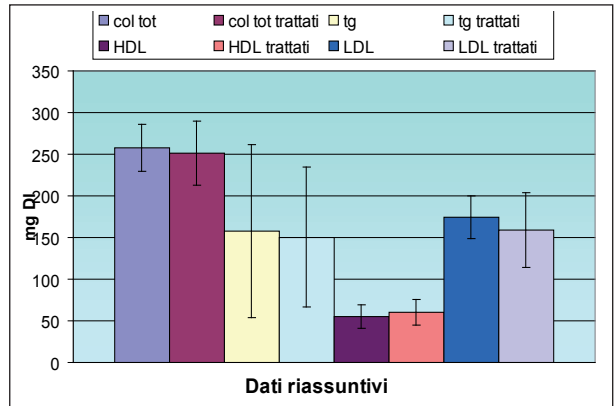


Grafico dei risultati ottenuti su 21 campioni, 10 dei quali sono stati trattati con l'estratto cubano, altri 11 trattati con estratto cinese.

tenute, i dati sembrano non confermare le capacità attribuite dagli studi cubani ai policosanoli.

3. Rimane da verificare se l'estratto da canna da zucchero abbia efficacia superiore a estratti

ottenuti da altre fonti vegetali (vedi studio olandese).

4. Esistono comunque valide alternative naturali ai prodotti di sintesi, utili a migliorare il quadro lipidico.

BIBLIOGRAFIA

Dalmer Laboratory. (1990): Policosanoli. Experimental Pharmacokinetics. Data on file.
 Menendez R., Sotolongo V., Fraga V., et al. (1996): Niveles plasmáticos y excreción de la radiactividad total en voluntarios sanos tras la administración oral de octacosanol-3H. Rev. CENIC Cien. Biol. 27:32-35.
 Arruzazabala M. L., Carbajal D., Mas R., et al. (1994): Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits. Biol. Res. 27:205-209.
 Menendez R., Arruzazabala M.L., Mas R., et al. (1997): Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. Br. J. Nutr. 77:323-932.
 Menendez R., Fernandez L., Del Rio A., et al. (1994): Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. Biol. Res. 27:199-203.
 Menendez R., Amor A.M., Gonzalez R.M., Fraga V. and Mds R. (1996): Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. Biol. Res. 29:253-257.
 Cruz Bustillo D., Mederos C.M., Mas R., et al. (1991): Efecto hipocolesterolico del Ateromixol (PPG) en el cerdo en ceba. Rev. CENIC Cien. Biol. 22:62-63.
 Arruzazabala M. L., Valdes S., Mas R., et al. (1995): Effect of policosanol successive dose increase in platelet aggrega-

tion healthy volunteers. Pharmacol. Res. 34:181-185.
 Valdes S., Arruzazabala M.L., Carbajal D., et al. (1996): Effect of policosanol on platelet aggregation in healthy volunteers. Intern. J. Clin. Pharmacol. Res. 16:67-72.
 Carbajal D., Arruzazabala M. L., Mas R., et al. (1998): Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids 58(1):61-4.
 Noa M., Herrera M., Magrancr J. and Mas R. (1994): Effect of policosanol on isoprenaline-induced myocardial necrosis in rats. J. Pharm. Pharmacol. 46:282-285.
 Carbajal D., Arruzazabala M. L., Mas R., et al. (1994). Effects of policosanol on experimental thrombosis models. Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids 50:249-251.
 Arruzazabala M.L., Carbajal D., Molina V., et al. (1993): Effect of policosanol on cerebral ischemia in mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane A2. Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids 49:695-697.
 -Alcocer L, Fernandez L, Campos E, Mas R. (1999) A comparative study of policosanol Versus acipimox in patients with type II hypercholesterolemia. Int J Tissue React. 21(3):85-92.

-Castano G, Mas R, Fernandez L, Fernandez JC, Illnait J, Lopez LE, Alvarez E. (2000) Effects of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. Gynecol Endocrinol. 14(3):187-95.
 Castano G, Mas R, Fernandez L, Illnait J, Mesa M, Alvarez E, Lezcay M. (2003) Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolemia. Drugs Aging. 20(2):153-63.
 Crespo N, Alvarez R, Mas R, et al. (1997) Effects of policosanol patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and hypercholesterolemia: a pilot study. Curr Ther Res Clin Exp 58:44-51.
 Crespo N, Illnait J, Mas R, Fernandez L, Fernandez J, Castano G. (1999) Comparative study of the efficacy and tolerability of policosanol and lovastatin in patients with hypercholesterolemia and noninsulin dependent diabetes mellitus. Int J Clin Pharmacol Res. 19(4):117-27.
 Janikula M. (2002) Policosanol: a new treatment for cardiovascular disease? Altern Med Rev. 7(3):203-17.
 McCarty MF. (2002) Policosanol safely down-regulates HMG-CoA reductase - potential as a component of the Esselstyn regimen. Med Hypotheses. 59:1-10.
 Varady KA, Wang Y, Jones PJ. (2003) Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. Nutr Rev. 61(11):376-83.



UNIFARCO

Via Cal Longa, 62
32035 SANTA GIUSTINA (BL) - ITALY
tel. +39 0437 806192
fax +39 0437 806223
info@unifarco.it
www.unifarco.it

Fax Verde
800 378307