

GUIDA PRATICA

PER COMPRENDERE, MONITORARE E RIEQUILIBRARE

IL METABOLISMO DEL COLESTEROLO

Una visione integrata di biochimica, fisiologia, biofisica
per la salute cardiovascolare e metabolica



NUTRIZIONE
PERSONALIZZATA



NUTRACEUTICA
MIRATA



EXERCISE
PHYSIOLOGY



RITMI
CIRCADIANI



MEDICINA
DEL TERRENO

— • GIOVANNI CHETTA • —

Sommario

Premessa	3
Struttura chimica e fisiologia del Colesterolo	3
Ambito chimico-strutturale	3
Funzionalità Lipidica, origine Glucidica.....	4
Funzioni organiche del Colesterolo	5
Colesterolo e Cervello.....	5
Colesterolo e Sistema Nervoso	9
Le altre funzioni del colesterolo	16
Produzione endogena del colesterolo	22
Modalità.....	22
Feedback negativo	24
Biosintesi del Colesterolo: la via del Mevalonato	26
Quando un aumento del colesterolo può essere una risposta fisiologica.....	28
I principali stimoli della sintesi endogena del colesterolo	31
Traffico organico del colesterolo.....	33
Metafora dei camion	33
Cosa misura ogni parametro ematico?.....	38
Colesterolo e rischio cardiovascolare (CVD)	40
Le particelle aterogene	40
Quando l'aumento di colesterolo merita un approfondimento?	43
Anche livelli troppo bassi di Colesterolo e LDL mettono a rischio la salute	43
Range fisiologici orientativi.....	44
Placche aterosclerotiche.....	44
Matrice extracellulare e colesterolo	49
Medicina integrata.....	50
Un monitoraggio completo dell'ipercolesterolemia	50
La terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia	55
La medicina del terreno.....	62
Conclusione	63
Bibliografia essenziale	66
L'Autore	68

Premessa

Il colesterolo è una delle molecole biologiche più versatili dell'organismo e svolge funzioni essenziali praticamente in tutti i tessuti; non va dunque considerato soltanto un "fattore di rischio cardiovascolare" bensì una **molecola essenziale per la fisiologia umana**. Il suo impatto sulla salute dipende soprattutto dall'equilibrio del metabolismo e dal contesto biochimico e clinico complessivo.

Struttura chimica e fisiologia del Colesterolo

Per comprendere appieno la "grandezza" di questa molecola risulta opportuno partire chiarendo alcuni concetti base.

Ambito chimico-strutturale

Dal punto di vista **chimico-strutturale**, il colesterolo **non è un lipide (grasso) in senso stretto** bensì uno **sterolo**, cioè uno **steroide alcolico**.

Perché allora viene chiamato "lipide" (viene incluso fra i grassi)?

Perché dal punto di vista **biochimico e funzionale** si comporta come un lipide:

- è fortemente idrofobo;
- è insolubile in acqua;
- si inserisce nelle membrane biologiche;
- viene trasportato dalle lipoproteine;
- partecipa al metabolismo lipidico.

La sua definizione più rigorosa diviene quindi:

"Il colesterolo è uno sterolo, cioè uno steroide alcolico tetraciclico appartenente alla classe dei lipidi derivati."

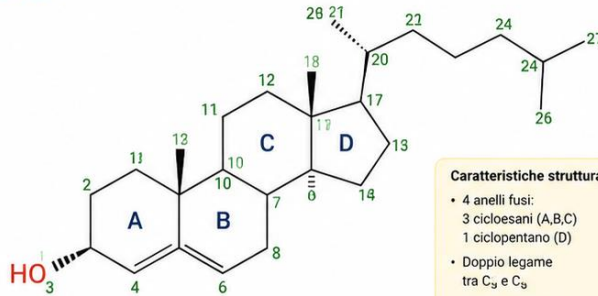
COLESTEROLO

Nome chimico:
Colet-5-en-3β-olo

Formula molecolare:
 $C_{27}H_{46}O$

Massa molare:
386,65 g/mol

STRUTTURA CHIMICA



Caratteristiche strutturali

- 4 anelli fusi: 3 cicloesani (A,B,C) 1 ciclopentano (D)
- Doppio legame tra C₅ e C₆
- Gruppo ossidrilico in posizione 3β
- Catena alchilica ramificata in posizione 17

CLASSE DI APPARTENENZA

Il colesterolo appartiene alla classe degli **STEROIDI**, più precisamente è uno **STEROLO**.

È quindi:

- uno steroide alcolico
- un alcol tetraciclico
- un lipide derivato (isoprenoide)

Schema di classificazione

LIPIDI
↓
Lipidi derivati
↓
Steroidi
↓
Steroli
↓
Colesterolo

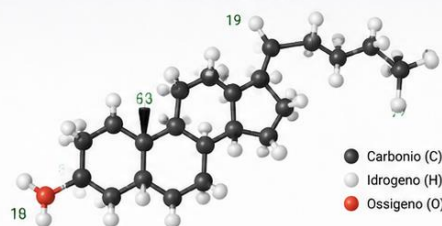
IDENTITÀ CHIMICA

Il colesterolo è uno sterolo costituito da un nucleo steroideo (ciclopentanoperidrofenantrene) con un gruppo ossidrilico in C3 e una catena laterale alchilica in C17.

È anfipatico:

- la parte steroidea è idrofobica
- il gruppo -OH è leggermente polare

RAPPRESENTAZIONE 3D



PROPRIETÀ FISICO-CHIMICHE

Aspetto: solido ceroso, bianco

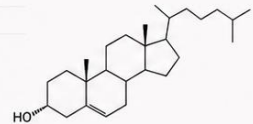
Peso molecolare: 386,65 g/mol

Punto di fusione: 147 – 149 °C

Solubilità in acqua: praticamente insolubile

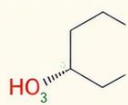
Solubilità in solventi organici: solubile in cloroformio, etere, benzene, acetone

Carattere: anfipatico

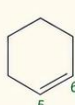


GRUPPI FUNZIONALI PRESENTI

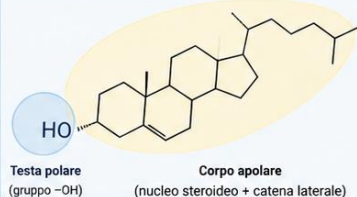
- Alcol secondario (-OH) in posizione 3β



- Alchene (C₅=C₆)



NATURA ANFIPATICA



RUOLO BIOLOGICO

- Componente fondamentale delle membrane cellulari (regola fluidità e stabilità)
- Precursore di:
 - ormoni steroidei (cortisolo, aldosterone, estrogeni, testosterone)
 - acidi biliari
 - vitamina D₃
- Trasportato nel sangue all'interno delle lipoproteine (LDL, HDL)

Funzionalità Lipidica, origine Glucidica

Pur appartenendo funzionalmente alla famiglia dei lipidi, il colesterolo viene sintetizzato in larga parte a partire dall'acetil-CoA, un metabolita centrale prodotto dal metabolismo di carboidrati (glucosio), oltre che da acidi grassi e, in misura minore, aminoacidi.

Nella maggior parte delle persone che seguono una dieta mista:

- il glucosio → glicolisi → piruvato → acetil-CoA rappresenta una fonte importante di carbonio per la sintesi del colesterolo;
- tuttavia durante digiuno, dieta chetogenica o elevata ossidazione dei grassi, anche gli acidi grassi contribuiscono alla formazione dell'acetil-CoA.

La sintesi del colesterolo riflette quindi l'integrazione fra metabolismo glucidico, lipidico e, in misura più limitata, proteico.

Funzioni organiche del Colesterolo

Colesterolo e Cervello

Il cervello rappresenta solo circa il **2% del peso corporeo** ma contiene il **20–25% del colesterolo totale dell'organismo**: un rapporto che mostra quanto questa molecola sia rilevante per il sistema nervoso.

Il **colesterolo cerebrale è quasi completamente indipendente da quello circolante**: la barriera emato-encefalica impedisce il passaggio del colesterolo dal sangue al cervello, per cui quasi tutto il colesterolo cerebrale viene sintetizzato localmente, soprattutto dagli astrociti.

Principali funzioni del colesterolo nel cervello

1. Costituzione delle membrane neuronali ★★★★★

È uno dei principali costituenti delle membrane cellulari.

Funzioni:

- mantiene la giusta fluidità della membrana;
- conferisce stabilità strutturale;
- regola permeabilità e deformabilità;
- protegge le cellule da danni meccanici.

Senza adeguato colesterolo il neurone diventa meno efficiente nel trasmettere informazioni.

2. Formazione delle sinapsi ★★★★★

È indispensabile per:

- sviluppo delle sinapsi;
- maturazione delle connessioni neuronali;
- mantenimento della plasticità sinaptica.

Gli astrociti rilasciano lipoproteine ricche di colesterolo che favoriscono la formazione di nuove sinapsi.

Una riduzione del colesterolo cerebrale diminuisce il numero e la funzionalità delle connessioni nervose.

3. Plasticità cerebrale ★★★★★

Il colesterolo è fondamentale per:

- apprendimento;
- memoria;
- adattamento agli stimoli;
- rimodellamento sinaptico.

Senza sufficiente disponibilità di colesterolo la formazione di nuove connessioni diventa meno efficiente.

4. Guaina mielinica ★★★★★

La mielina contiene circa:

- **70–80% lipidi**
- di cui il colesterolo rappresenta una quota molto importante.

Serve per:

- isolamento degli assoni;
- aumento della velocità di conduzione;
- protezione delle fibre nervose;
- riduzione del consumo energetico.

Per questo durante lo sviluppo cerebrale la sintesi di colesterolo aumenta enormemente.

5. Funzionamento dei recettori ★★★★★

Molti recettori dipendono dalla presenza del colesterolo nelle membrane.

Per esempio:

- recettore NMDA
- recettore AMPA
- recettore GABA-A
- recettori nicotinici.

Il colesterolo ne modula:

- apertura;
 - sensibilità;
 - stabilità.
-

6. Lipid rafts ★★★★★

Il colesterolo costruisce i cosiddetti **lipid rafts**, microdomini di membrana che fungono da piattaforme di segnalazione.

Qui si concentrano:

- recettori;
- proteine di trasduzione;
- canali ionici;
- enzimi.

Sono essenziali per una comunicazione neuronale rapida ed efficiente.

7. Neurotrasmissione ★★☆☆☆

Partecipa indirettamente al rilascio di:

- glutammato;
- GABA;
- dopamina;
- serotonina;
- acetilcolina.

La fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana richiede un corretto contenuto di colesterolo.

8. Crescita neuronale ★★☆☆☆

È necessario per:

- crescita degli assoni;
 - sviluppo dei dendriti;
 - rigenerazione neuronale;
 - riparazione dopo danno.
-

9. Metabolismo energetico ★★☆☆☆

Favorisce:

- organizzazione delle membrane mitocondriali;
- corretta comunicazione tra organelli;
- efficienza della trasmissione sinaptica, riducendo il costo energetico.

L'equilibrio resta decisivo: un eccesso di colesterolo nelle membrane mitocondriali può alterarne alcune funzioni, come accade quando la concentrazione di una sostanza fisiologica si allontana dal proprio intervallo ottimale.

10. Precursore di neurosteroidi ★★★★★

Dal colesterolo derivano neurosteroidi come:

- pregnenolone;
- progesterone;
- allopregnanolone;

- deidroepiandrosterone.

Queste molecole regolano:

- memoria;
 - ansia;
 - umore;
 - sonno;
 - neuroinfiammazione;
 - neuroprotezione.
-

11. Riparazione cerebrale ★★★★★

Dopo:

- trauma;
- ischemia;
- infiammazione;
- neurodegenerazione,

gli astrociti aumentano la sintesi di colesterolo per favorire:

- ricostruzione delle membrane;
 - formazione di nuove sinapsi;
 - rimielinizzazione.
-

Classifica delle funzioni per importanza

Funzione	Importanza
Integrità membrane neuronali	★★★★★
Formazione sinapsi	★★★★★
Plasticità cerebrale	★★★★★
Mielina	★★★★★
Produzione neurosteroidi	★★★★★
Lipid rafts	★★★★★
Neurotrasmissione	★★★★★

Funzione	Importanza
Crescita neuronale	★★★★☆
Riparazione cerebrale	★★★★☆
Metabolismo energetico	★★★☆☆

Colesterolo e malattie neurodegenerative: il problema dell'omeostasi cerebrale

Nel cervello non conta soltanto la quantità di colesterolo: contano anche la sua distribuzione e il modo in cui viene metabolizzato. Alterazioni del trasporto, a esempio quelle legate all'Apolipoproteina E e in particolare alla variante ε4, sono associate a un maggior rischio di Malattia di Alzheimer. Livelli troppo bassi nelle membrane neuronali possono compromettere la funzione sinaptica; un eccesso o una distribuzione anomala possono invece favorire processi neurodegenerativi.

Una marcata riduzione del colesterolo LDL nel sangue non comporta quindi automaticamente una riduzione del colesterolo cerebrale, poiché il cervello lo produce in larga parte autonomamente. Alcune statine, soprattutto quelle più lipofile, possono attraversare in parte la barriera emato-encefalica e in alcuni soggetti sono state associate a disturbi cognitivi.

Per la salute cerebrale conta soprattutto la corretta omeostasi del colesterolo nel cervello, più che il semplice valore del colesterolo circolante.

1/4 circa del colesterolo dell'intero organismo è concentrato nel cervello, nonostante esso rappresenti soltanto il 2% del peso corporeo: il cervello è l'organo con la più alta concentrazione di colesterolo.

Colesterolo e Sistema Nervoso

Nel sistema nervoso nel suo complesso, centrale e periferico (SNC + SNP), il colesterolo svolge un ruolo particolarmente ampio. Considerando insieme membrane, mielina, sinapsi, conduzione e riparazione, è probabilmente la molecola lipidica più rilevante dell'intero sistema nervoso.

Di seguito le principali funzioni.

1. Costruzione delle membrane di tutti i neuroni ★★★★★

Ogni neurone contiene elevate quantità di colesterolo.

Serve a:

- mantenere la stabilità della membrana;
- regolare la fluidità;
- proteggere gli assoni;
- consentire la normale attività elettrica.

Senza colesterolo il potenziale d'azione diventa meno efficiente.

2. Formazione della mielina ★★★★★

È probabilmente la funzione più importante.

La mielina è composta da circa:

- 70–80% lipidi
- di cui una quota rilevante è costituita da colesterolo.

Nel sistema nervoso centrale la mielina è prodotta dagli oligodendrociti.

Nel sistema nervoso periferico è prodotta dalle cellule di Schwann.

Il colesterolo permette:

- isolamento elettrico;
 - conduzione saltatoria;
 - aumento enorme della velocità di conduzione;
 - riduzione del consumo energetico.
-

3. Riparazione dei nervi periferici ★★★★★

Nel sistema nervoso periferico il colesterolo è essenziale dopo:

- traumi;
- compressioni;
- neuropatie;
- interventi chirurgici.

Le cellule di Schwann aumentano la sintesi di colesterolo per:

- ricostruire la mielina;
- guidare la rigenerazione dell'assone;
- ripristinare la conduzione nervosa.

È uno dei motivi per cui il nervo periferico rigenera molto meglio rispetto al cervello.

4. Crescita degli assoni ★★★★★

Ogni millimetro di nuovo assone richiede nuova membrana.

Il colesterolo serve per:

- espansione dell'assone;
- crescita dendritica;



- sviluppo embrionale;
 - plasticità.
-

5. Sinapsi ★★★★★

È indispensabile per:

- formazione;
- stabilità;
- maturazione;
- plasticità.

Vale sia per SNC sia per SNP.

6. Trasmissione dell'impulso nervoso ★★★★★

Il colesterolo regola il funzionamento di:

- canali del sodio;
- canali del potassio;
- canali del calcio;
- pompe ioniche.

Senza adeguato colesterolo:

- rallenta la conduzione;
 - peggiora la sincronizzazione;
 - aumenta la vulnerabilità del neurone.
-

7. Giunzione neuromuscolare ★★★★★

È fondamentale nella placca motrice.

Permette:

- corretta liberazione di acetilcolina;
 - stabilità dei recettori;
 - efficiente contrazione muscolare.
-

8. Neurotrasmissione ★★★★★☆

Partecipa al rilascio di:



- acetilcolina;
 - glutammato;
 - GABA;
 - dopamina;
 - serotonina;
 - noradrenalina.
-

9. Lipid rafts ★★★★★

Il colesterolo organizza microdomini della membrana che concentrano:

- recettori;
- proteine;
- canali;
- enzimi.

Senza queste strutture il segnale nervoso diventa meno efficiente.

10. Neurosteroidi ★★★★★

Produce:

- pregnenolone;
- progesterone;
- allopregnanolone;
- DHEA.

Questi regolano:

- dolore;
 - ansia;
 - memoria;
 - plasticità;
 - rigenerazione.
-

11. Controllo del dolore ★★★★★

Nel sistema nervoso periferico modula:

- nocicettori;



- canali del sodio;
 - neuroinfiammazione;
 - sensibilizzazione periferica.
-

12. Sistema nervoso autonomo ★★★★★

Anche il sistema nervoso autonomo dipende dal colesterolo.

Influenza:

- frequenza cardiaca;
 - pressione arteriosa;
 - motilità intestinale;
 - secrezioni digestive;
 - controllo vescicale.
-

13. Rigenerazione dopo lesione ★★★★★

Dopo una lesione nervosa aumenta enormemente il fabbisogno di colesterolo.

Serve a:

- creare nuove membrane;
 - mielinizzare;
 - ricostruire le sinapsi;
 - ripristinare i circuiti.
-

14. Protezione dello stress ossidativo ★★★★★

Il colesterolo contribuisce a mantenere l'integrità delle membrane neuronali, rendendole meno vulnerabili alla perossidazione lipidica. Quando viene ossidato e forma ossisteroli può però contribuire a processi infiammatori e neurodegenerativi; anche in questo caso è l'equilibrio a essere determinante.

15. Organizzazione dell'intera rete nervosa ★★★★★

Durante lo sviluppo embrionale permette:

- migrazione neuronale;
- crescita degli assoni;
- formazione dei circuiti;
- corretto cablaggio del sistema nervoso.

Classifica complessiva

Funzione	Importanza
Mielinizzazione	★★★★★
Integrità delle membrane neuronali	★★★★★
Conduzione dell'impulso nervoso	★★★★★
Rigenerazione nervosa	★★★★★
Crescita degli assoni	★★★★★
Formazione delle sinapsi	★★★★★
Lipid rafts	★★★★★
Giunzione neuromuscolare	★★★★★
Neurosteroidi	★★★★★
Organizzazione dello sviluppo nervoso	★★★★★
Neurotrasmissione	★★★★☆
Sistema nervoso autonomo	★★★★☆
Controllo del dolore	★★★★☆
Protezione dallo stress ossidativo	★★★★☆

Tre funzioni chiave nel sistema nervoso

Considerando l'intero sistema nervoso, il colesterolo non è soltanto un componente strutturale: è una vera **materia prima biologica** per tre processi fondamentali:

1. **Isolare** le fibre nervose (mielina).
2. **Trasmettere** rapidamente ed efficacemente l'impulso nervoso (membrane, canali ionici e sinapsi).
3. **Rigenerare** i nervi dopo una lesione, soprattutto nel sistema nervoso periferico.

Durante lo sviluppo, dopo un trauma nervoso o nelle fasi di rimielinizzazione, le cellule gliali aumentano la sintesi locale di colesterolo. Le alterazioni del suo metabolismo sono infatti oggetto di studio in patologie come sclerosi multipla, Malattia di Alzheimer, alcune neuropatie periferiche e malattie ereditarie della mielina.

COLESTEROLO

IL PILASTRO DEL SISTEMA NERVOSO

Nel cervello e in tutto il sistema nervoso il colesterolo è essenziale per costruire, proteggere e far funzionare miliardi di neuroni.

NEL CERVELLO (SNC)

- 1 COSTRUZIONE DELLE MEMBRANE**
Mantiene la fluidità, la stabilità e la protezione delle membrane dei neuroni e delle cellule gliali.
- 2 FORMAZIONE DELLE SINAPSI**
Indispensabile per la formazione, maturazione e stabilità delle sinapsi. Gli astrociti forniscono colesterolo ai neuroni.
- 3 PLASTICITÀ CEREBRALE**
Fondamentale per apprendimento, memoria, adattamento e rimodellamento delle connessioni neurali.
- 4 GUAINA MIELINICA**
Componente chiave della mielina prodotta dagli oligodendrociti. Permette isolamento, velocità di conduzione e protezione degli assoni.
- 5 FUNZIONAMENTO DEI RECETTORI**
Modula l'attività di recettori importanti come NMDA, AMPA, GABA-A e nicotinici.
- 6 LIPID RAFTS**
Costruisce microdomini della membrana che organizzano recettori, canali e proteine per una segnalazione rapida ed efficiente.
- 7 NEUROTRASMISSIONE**
Facilita il rilascio di neurotrasmettitori (glutammato, GABA, dopamina, serotonina, acetilcolina).
- 8 NEUROSTEROIDI**
Precursore di neurosteroidi come pregnenolone, progesterone, allopregnanolone e DHEA che regolano memoria, umore, ansia, sonno e neuroprotezione.
- 9 RIPARAZIONE CEREBRALE**
Dopo traumi o malattie, gli astrociti aumentano la sintesi di colesterolo per ricostruire membrane, sinapsi e mielina.

NEL SISTEMA NERVOSO GENERALE (SNC + SNP)

- 1 COSTRUZIONE DELLE MEMBRANE**
Presente in tutti i neuroni e cellule gliali. Regola fluidità, stabilità e attività elettrica.
- 2 FORMAZIONE DELLA MIELINA**
Essenziale per la mielina prodotta da oligodendrociti (SNC) e cellule di Schwann (SNP). Aumenta la velocità e riduce il consumo energetico.
- 3 RIPARAZIONE DEI NERVI PERIFERICI**
Dopo traumi o lesioni, le cellule di Schwann usano colesterolo per ricostruire la mielina, guidare la rigenerazione e ripristinare la conduzione.
- 4 CRESCITA DEGLI ASSONI**
Necessario per l'espansione degli assoni, la crescita dendritica e lo sviluppo del sistema nervoso.
- 5 SINAPSI**
Indispensabile per formazione, stabilità e plasticità sinaptica nel SNC e nel SNP.
- 6 TRASMISSIONE DELL'IMPULSO**
Regola canali del sodio, potassio e calcio e pompe ioniche. Senza colesterolo la conduzione rallenta e diventa inefficiente.
- 7 GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE**
Essenziale nella placca motrice per il rilascio di acetilcolina, la stabilità dei recettori e la contrazione muscolare.
- 8 NEUROTRASMISSIONE**
Partecipa al rilascio di acetilcolina, glutammato, GABA, dopamina, serotonina e noradrenalina.
- 9 LIPID RAFTS**
Organizza recettori, proteine e canali in piattaforme di segnalazione indispensabili per la comunicazione.
- 10 NEUROSTEROIDI**
Produce neurosteroidi che modulano dolore, ansia, memoria, plasticità, rigenerazione e neuroinfiammazione.
- 11 CONTROLLO DEL DOLORE**
Modula nocicettori, canali del sodio e neuroinfiammazione nel sistema nervoso periferico.
- 12 SISTEMA NERVOSO AUTONOMO**
Influenza frequenza cardiaca, pressione, motilità intestinale, secrezioni e controllo vescicale.
- 13 RIGENERAZIONE DOPO LESIONE**
Fondamentale per creare nuove membrane, rimielinizzare e ricostruire le connessioni dopo una lesione.
- 14 PROTEZIONE DALLA STRESS OSSIDATIVO**
Mantiene l'integrità delle membrane e riduce la vulnerabilità all'ossidazione (se ossidato può però favorire infiammazione).
- 15 ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO**
Durante lo sviluppo guida migrazione neuronale, crescita degli assoni, formazione dei circuiti e corretto cablaggio nervoso.

IL CERVELLO PRODUCE IL PROPRIO COLESTEROLO

La barriera emato-encefalica impedisce al colesterolo del sangue di entrare nel cervello: quasi tutto è sintetizzato localmente, soprattutto dagli astrociti.

ASTROCITA

PERCHÉ È COSÌ IMPORTANTE?

- Isola (mielina)
- Trasmette (impulsi nervosi)
- Protegge (membrane stabili)
- Rigenera (riparazione nervosa)
- Regola (recettori e segnali)
- Sostiene (sviluppo e plasticità)

EQUILIBRIO È LA PAROLA CHIAVE

Non conta solo la quantità, ma anche la corretta distribuzione e il metabolismo del colesterolo. Alterazioni possono essere coinvolte in malattie come Alzheimer, Sclerosi Multipla e neuropatie. Una corretta omeostasi del colesterolo è fondamentale per la salute del sistema nervoso.

MEMORIA
MOVIMENTO
SENSIBILITÀ
EMOZIONI

COLESTEROLO: NON SOLO UN LIPIDE, MA UNA MOLECOLA ESSENZIALE PER OGNI FUNZIONE DEL SISTEMA NERVOSO.



Le altre funzioni del colesterolo

Al di fuori del sistema nervoso, il colesterolo conserva la stessa centralità biologica e svolge funzioni essenziali praticamente in tutti i tessuti.

1. Componente strutturale di tutte le membrane cellulari ★★★★★

È presente in ogni cellula dell'organismo.

Funzioni:

- stabilizza la membrana;
 - regola la fluidità;
 - controlla la permeabilità;
 - protegge la cellula da stress meccanici;
 - organizza le proteine di membrana.
-

2. Precursore di tutti gli ormoni steroidei ★★★★★

Dal colesterolo derivano:

- cortisolo
- aldosterone
- testosterone
- estrogeni
- progesterone
- pregnenolone
- DHEA
- allopregnanolone

Senza colesterolo non esisterebbe la sintesi degli ormoni steroidei.

3. Produzione della vitamina D ★★★★★

Il colesterolo cutaneo (7-deidrocolesterolo) viene trasformato, sotto l'azione dei raggi UVB, in vitamina D3, essenziale per:

- metabolismo del calcio;
- salute ossea;
- funzione immunitaria;
- funzione muscolare.

4. Produzione degli acidi biliari ★★★★★

Nel fegato il colesterolo viene convertito in:

- acido colico;
- acido chenodesossicolico.

Gli acidi biliari sono indispensabili per:

- digestione dei grassi;
 - assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, E, K);
 - eliminazione del colesterolo in eccesso.
-

5. Formazione delle lipoproteine ★★★★★

Il colesterolo è parte integrante delle lipoproteine che lo trasportano nel sangue, come LDL e HDL (entrambe indispensabili alla vita).

6. Sistema immunitario ★★★★★

Il colesterolo contribuisce a:

- attivazione dei linfociti;
 - funzione dei macrofagi;
 - formazione della sinapsi immunologica;
 - organizzazione dei recettori immunitari.
-

7. Riparazione dei tessuti ★★★★★

Ogni processo di riparazione richiede nuova membrana cellulare.

Serve quindi per:

- cicatrizzazione;
 - rigenerazione muscolare;
 - guarigione delle ferite;
 - recupero dopo interventi chirurgici.
-

8. Crescita cellulare ★★★★★

Ogni nuova cellula necessita di nuovo colesterolo.

È fondamentale durante:



- sviluppo embrionale;
 - crescita;
 - rigenerazione;
 - turnover dei tessuti.
-

9. Mitocondri ★★☆☆☆

Nelle membrane mitocondriali il colesterolo è presente in quantità relativamente basse rispetto ad altre membrane cellulari; nelle cellule endocrine resta però fondamentale per la sintesi degli ormoni steroidei. Un suo eccesso nella membrana mitocondriale può invece comprometterne alcune funzioni.

10. Fertilità ★★★★★

È indispensabile per:

- produzione degli spermatozoi;
 - maturazione dell'ovocita;
 - produzione degli ormoni sessuali;
 - sviluppo embrionale precoce.
-

11. Muscolo ★★★★★

Contribuisce a:

- stabilità del sarcolemma;
 - funzionamento della placca neuromuscolare;
 - riparazione delle fibre muscolari;
 - adattamento all'allenamento.
-

12. Cuore ★★★★★

È importante per:

- membrane dei cardiomiociti;
 - canali ionici;
 - contrattilità;
 - trasmissione dell'impulso elettrico.
-

13. Endotelio vascolare ★★★★★

Partecipa a:

- mantenimento dell'integrità della parete vascolare;
- funzione dei recettori;
- segnalazione cellulare.

Il ruolo fisiologico del colesterolo va distinto da quello delle lipoproteine aterogene modificate, come le LDL ossidate, coinvolte nello sviluppo dell'aterosclerosi.

14. Microdomini di membrana (lipid rafts) ★★★★★

Queste strutture sono presenti praticamente in tutte le cellule e organizzano:

- recettori;
 - enzimi;
 - proteine di trasporto;
 - molecole di segnalazione.
-

15. Trasduzione del segnale ★★★★★

Il colesterolo modula numerose vie di comunicazione cellulare, influenzando la risposta a ormoni, fattori di crescita e stimoli esterni.

16. Omeostasi cellulare ★★★★★

Contribuisce al mantenimento dell'equilibrio cellulare regolando:

- composizione delle membrane;
 - traffico di vescicole;
 - endocitosi ed esocitosi.
-

Classifica delle funzioni più importanti

Funzione	Importanza
Membrane cellulari	★★★★★
Mielina e sistema nervoso	★★★★★
Ormoni steroidei	★★★★★
Neurosteroidi	★★★★★

Funzione	Importanza
Acidi biliari	★ ★ ★ ★ ★
Vitamina D	★ ★ ★ ★ ★
Riparazione dei tessuti	★ ★ ★ ★ ★
Crescita cellulare	★ ★ ★ ★ ★
Fertilità	★ ★ ★ ★ ★
Lipid rafts	★ ★ ★ ★ ★
Sistema immunitario	★ ★ ★ ★ ☆
Muscolo	★ ★ ★ ★ ☆
Cuore	★ ★ ★ ★ ☆
Endotelio	★ ★ ★ ★ ☆
Trasduzione del segnale	★ ★ ★ ★ ☆
Mitocondri	★ ★ ★ ☆ ☆

Sei funzioni da ricordare

Riunendo le principali funzioni già descritte, il colesterolo risulta indispensabile per sei grandi processi biologici:

1. **Costruire** le membrane cellulari.
2. **Isolare** e far funzionare il sistema nervoso (mielina e sinapsi).
3. **Produrre** ormoni steroidei, neurosteroidi, vitamina D e acidi biliari.
4. **Riparare** e rigenerare cellule e tessuti.
5. **Organizzare** la comunicazione cellulare (lipid rafts e trasduzione del segnale).
6. **Garantire** la normale funzione di organi e sistemi, dal cervello al sistema immunitario, fino al muscolo e all'apparato riproduttivo.

Il punto centrale è quindi distinguere la funzione fisiologica del colesterolo dal rischio legato a un metabolismo alterato: questa molecola è essenziale per l'organismo e il suo impatto sulla salute dipende dal contesto biochimico e clinico complessivo.

COLESTEROLO

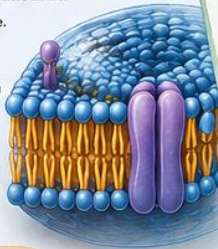
Una molecola essenziale per la vita

Il colesterolo non è solo un "fattore di rischio": è indispensabile per costruire, proteggere, comunicare e rigenerare ogni cellula del nostro organismo.

1 COSTITUENTE DELLE MEMBRANE CELLULARI

Presente in tutte le cellule.

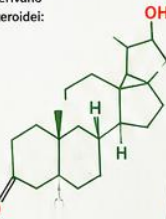
- Stabilizza la membrana
- Regola la fluidità
- Controlla la permeabilità
- Protegge da stress meccanici
- Organizza le proteine di membrana



2 PRECURSORE DEGLI ORMONI STEROIDEI

Dal colesterolo derivano tutti gli ormoni steroidei:

- Cortisolo
- Aldosterone
- Testosterone
- Estrogeni
- Progesterone
- Pregnenolone
- DHEA
- Allopregnanolone



3 PRODUZIONE DELLA VITAMINA D

Il colesterolo cutaneo (7-deidrocolesterolo) sotto l'azione dei raggi UVB si trasforma in vitamina D3.

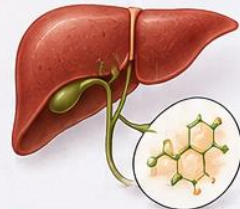
- Metabolismo del calcio
- Salute ossea
- Funzione immunitaria
- Funzione muscolare



4 PRODUZIONE DEGLI ACIDI BILIARI

Nel fegato il colesterolo viene convertito in acidi biliari (acido colico e chenodeossicolico).

- Digestione dei grassi
- Assorbimento di vitamine A, D, E, K
- Eliminazione del colesterolo in eccesso



16 OMEOSTASI CELLULARE

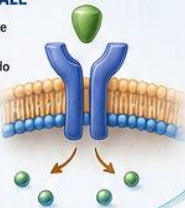
Regola la composizione delle membrane e i processi di traffico cellulare:

- Endocitosi
- Esocitosi
- Traffico di vescicole



15 TRASDUZIONE DEL SEGNALE

Modula numerose vie di comunicazione cellulare influenzando la risposta a ormoni, fattori di crescita e stimoli esterni.



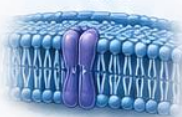
5 FORMAZIONE DELLE LIPOPROTEINE

È parte integrante delle lipoproteine che trasportano il colesterolo nel sangue (LDL, HDL).



LE 6 GRANDI FUNZIONI DEL COLESTEROLO

COSTRUIRE le membrane cellulari



ISOLARE e far funzionare il sistema nervoso (mielina e sinapsi)



PRODURRE ormoni steroidei, neurosteroidi, vitamina D e acidi biliari



RIPARARE e rigenerare cellule e tessuti



ORGANIZZARE la comunicazione cellulare (lipid rafts e trasduzione del segnale)



GARANTIRE la normale funzione di organi e sistemi



14 ENDOTELIO VASCOLARE

Contribuisce a:

- Integrità della parete vascolare
- Funzione dei recettori
- Segnalazione cellulare



13 CUORE

Importante per:

- Membrane dei cardiomiociti
- Canali ionici
- Contrattilità
- Trasmissione dell'impulso elettrico



12 MUSCOLO

Contribuisce a:

- Stabilità del sarcolemma
- Funzionamento della placca neuromuscolare
- Riparazione delle fibre muscolari
- Adattamento all'allenamento



11 SISTEMA IMMUNITARIO

Partecipa a:

- Attivazione dei linfociti
- Funzione dei macrofagi
- Formazione della sinapsi immunologica
- Organizzazione dei recettori immunitari



10 FERTILITÀ

Indispensabile per:

- Produzione degli spermatozoi
- Maturazione dell'ovocita
- Produzione degli ormoni sessuali
- Sviluppo embrionale precoce



9 RIPARAZIONE DEI TESSUTI

Ogni processo di riparazione richiede nuove membrane cellulari.

- Cicatrizzazione
- Rigenerazione muscolare
- Guarigione delle ferite
- Recupero post chirurgico



6 LIPID RAFTS

Il colesterolo organizza microdomini di membrana che concentrano:

- Recettori
- Enzimi
- Proteine di trasporto
- Molecole di segnalazione



7 NEUROSTEROIDI

Dal colesterolo derivano neurosteroidi che regolano funzioni fondamentali:

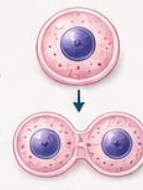
- Memoria
- Ansia
- Umore
- Sonno
- Neuroinfiammazione
- Neuroprotezione



8 CRESCITA CELLULARE

Ogni nuova cellula necessita di nuovo colesterolo.

- Sviluppo embrionale
- Crescita
- Rigenerazione
- Turnover dei tessuti



17 MITOCONDRI

Presente nelle membrane mitocondriali:

- Favorisce l'organizzazione delle membrane
- Partecipa alla sintesi degli ormoni steroidei
- Troppo colesterolo può alterare la funzione mitocondriale



IL SISTEMA NERVOSO È IL COMPARTIMENTO PIÙ RICCO DI COLESTEROLO

Il cervello contiene circa il 20-25% del colesterolo totale dell'organismo, nonostante rappresenti solo il 2% del peso corporeo.



EQUILIBRIO È LA PAROLA CHIAVE

Il colesterolo è vitale, ma il suo equilibrio metabolico è fondamentale. Non è la quantità in sé a determinare la salute, ma l'equilibrio del suo metabolismo e il contesto clinico complessivo.



NON NEMICO, MA ALLEATO DELLA SALUTE

Indispensabile per la vita, il colesterolo è un alleato prezioso quando il suo metabolismo è in equilibrio e lo stile di vita è sano.

Nota: questa immagine ha scopo informativo e non sostituisce il parere del medico.

Produzione endogena del colesterolo

Modalità

La maggior parte del colesterolo presente nell'organismo viene sintetizzata **endogenamente**; la quota prodotta internamente è di gran lunga superiore a quella introdotta con la dieta.

Quanto colesterolo è endogeno?

In un adulto sano:

- **70–90%** del colesterolo corporeo deriva dalla **sintesi endogena**.
- **10–30%** deriva mediamente dall'alimentazione.

Queste percentuali variano in base alla dieta, alla genetica e ai meccanismi di compenso (feedback).

La sintesi endogena è dell'ordine di **600–1000 mg/die** (talvolta anche di più), mentre l'introito alimentare medio è spesso **200–400 mg/die**.

Il fegato lo produce soprattutto di notte?

Sì ma con una precisazione importante.

La sintesi epatica del colesterolo segue un ritmo circadiano ed è generalmente massima durante la notte e nelle prime ore del mattino.

L'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi segue un ritmo circadiano con un picco notturno. Da qui deriva anche la tradizionale raccomandazione serale per le statine a breve emivita, a esempio Simvastatina e Lovastatina.

Tuttavia:

- la sintesi **non si interrompe durante il giorno**;
- continua nelle 24 ore ma con intensità variabile.

Quali organi sintetizzano colesterolo?

Quasi tutte le cellule nucleate possono sintetizzarlo ma i contributi sono diversi.

Organo/Tessuto	Ruolo
Fegato	★★★★★ Principale produttore per il sangue e le lipoproteine
Intestino	★★★★☆ Importante sintesi locale e assemblaggio dei chilomicroni
Cervello	★★★★★ Sintesi locale quasi completa; il colesterolo ematico non attraversa la barriera emato-encefalica
Ghiandole surrenali	★★★★☆ Produzione di ormoni steroidei
Gonadi (ovaio e testicolo)	★★★★☆ Produzione di ormoni sessuali



Organo/Tessuto	Ruolo
Cute	★ ★ ★ ☆ ☆ Sintesi per membrane e precursore della vitamina D (tramite il 7-deidrocolesterolo)
Cellule di Schwann e oligodendrociti	★ ★ ★ ★ ☆ Sintesi per la mielina
Altri tessuti	★ ★ ★ ☆ ☆ Sintesi per il fabbisogno locale delle membrane

Quando viene sintetizzato nei vari organi?

Fegato

- massimo nelle ore notturne;
- regolato da ritmo circadiano, alimentazione e stato energetico.

Cervello

- sintesi **continua**, in funzione del fabbisogno locale;
- aumenta durante:
 - sviluppo;
 - rimielinizzazione;
 - riparazione neuronale;
 - plasticità sinaptica.

Intestino

- aumenta dopo i pasti;
- influenzata dall'assorbimento dei grassi e del colesterolo alimentare.

Surreni e gonadi

- aumenta quando cresce la richiesta di ormoni steroidei (regolata da ACTH, LH e altri ormoni).

Cute

- continua, con il 7-deidrocolesterolo che può essere convertito in vitamina D3 in presenza di radiazione UVB.
-

Sintesi della produzione endogena

Nell'uomo circa il 70–90% del colesterolo deriva dalla sintesi endogena. Il fegato è il principale regolatore del colesterolo plasmatico e presenta un picco di sintesi nelle ore notturne; numerosi altri tessuti, fra cui cervello, intestino, ghiandole surrenali, gonadi e cellule mielinizzanti, producono invece colesterolo soprattutto per il proprio fabbisogno locale.

SINTESI ENDOGENA DEL COLESTEROLO

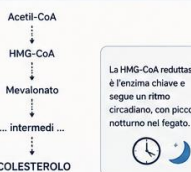
ORGANI PRODUTTORI E RITMO CIRCADIANO

Il colesterolo è sintetizzato da quasi tutte le cellule nucleate. Ogni tessuto produce colesterolo per le proprie necessità locali, mentre il fegato è il principale regolatore del colesterolo plasmatico.

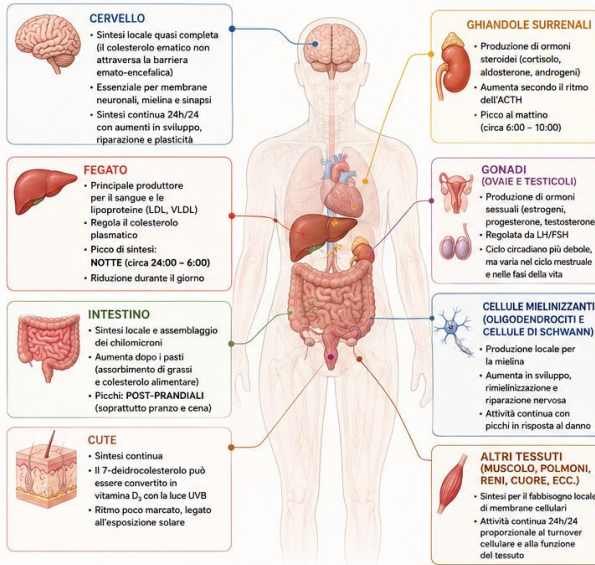
QUANTO COLESTEROLO PRODUCIAMO?

- Sintesi endogena totale: ~600-1000 mg/die (variabile da individuo a individuo)
- Fegato: 70-80% della produzione totale regolata e rilasciata nel sangue
- Altri tessuti: 20-30% circa per uso locale (non sempre rilasciato nel sangue)

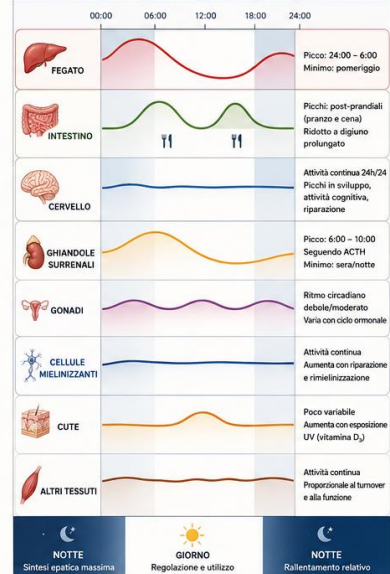
VIA DI SINTESI (IN BREVE)



PRINCIPALI ORGANI/TESSUTI PRODUTTORI



RITMO CIRCADIANO DELLA SINTESI



REGOLAZIONE GENERALE

- Il colesterolo intracellulare regola la propria sintesi (feedback negativo su HMG-CoA reduttasi e SREBP-2)
- Insulina ↑ sintesi (soprattutto epatica e intestinale)
- Glucagone e digiuno ↓ sintesi
- Dieta, ormoni, infiammazione e farmaci modulano l'attività enzimatica

PERCHÉ OGNI TESSUTO PRODUCE COLESTEROLO?



IN SINTESI

La sintesi del colesterolo è un processo dinamico e finemente regolato che segue ritmi circadiani diversi a seconda dell'organo e delle necessità fisiologiche. Il fegato governa il colesterolo del sangue soprattutto di notte, mentre molti tessuti lo producono localmente e in modo continuo per le proprie funzioni vitali.

Importante: la maggior parte del colesterolo sintetizzato è per uso interno dell'organismo e non viene rilasciato nel sangue.

Feedback negativo

Come funziona il feedback?

In condizioni fisiologiche, l'assunzione di colesterolo con la dieta induce un meccanismo di feedback negativo che tende a ridurre la sintesi endogena del colesterolo, soprattutto a livello epatico.

Quando aumenta il colesterolo intracellulare negli epatociti (cellule del fegato):

1. viene inibita la HMG-CoA reduttasi (l'enzima limitante della sintesi del colesterolo);
2. diminuisce l'attivazione del fattore di trascrizione SREBP-2, con conseguente riduzione della sintesi di HMG-CoA reduttasi e dei recettori LDL;
3. aumenta l'attività dell'ACAT, che esterifica il colesterolo per immagazzinarlo.

Questi meccanismi limitano la produzione endogena quando il colesterolo alimentare aumenta.

Quanto è efficace questo feedback?

Nella maggior parte delle persone è **piuttosto efficace**.

Di conseguenza un aumento del colesterolo alimentare produce spesso soltanto un modesto incremento del colesterolo plasmatico.

Tuttavia esiste una notevole variabilità individuale:

- **ipo-responder**: compensano molto bene aumentando poco o per nulla il colesterolo nel sangue;

- **iper-responder:** mostrano un incremento più marcato della colesterolemia in risposta alla dieta.

Il feedback è totale?

No, il fegato continua comunque a sintetizzare colesterolo perché è indispensabile per:

- membrane cellulari;
- acidi biliari;
- ormoni steroidei;
- lipoproteine;
- secrezione biliare.

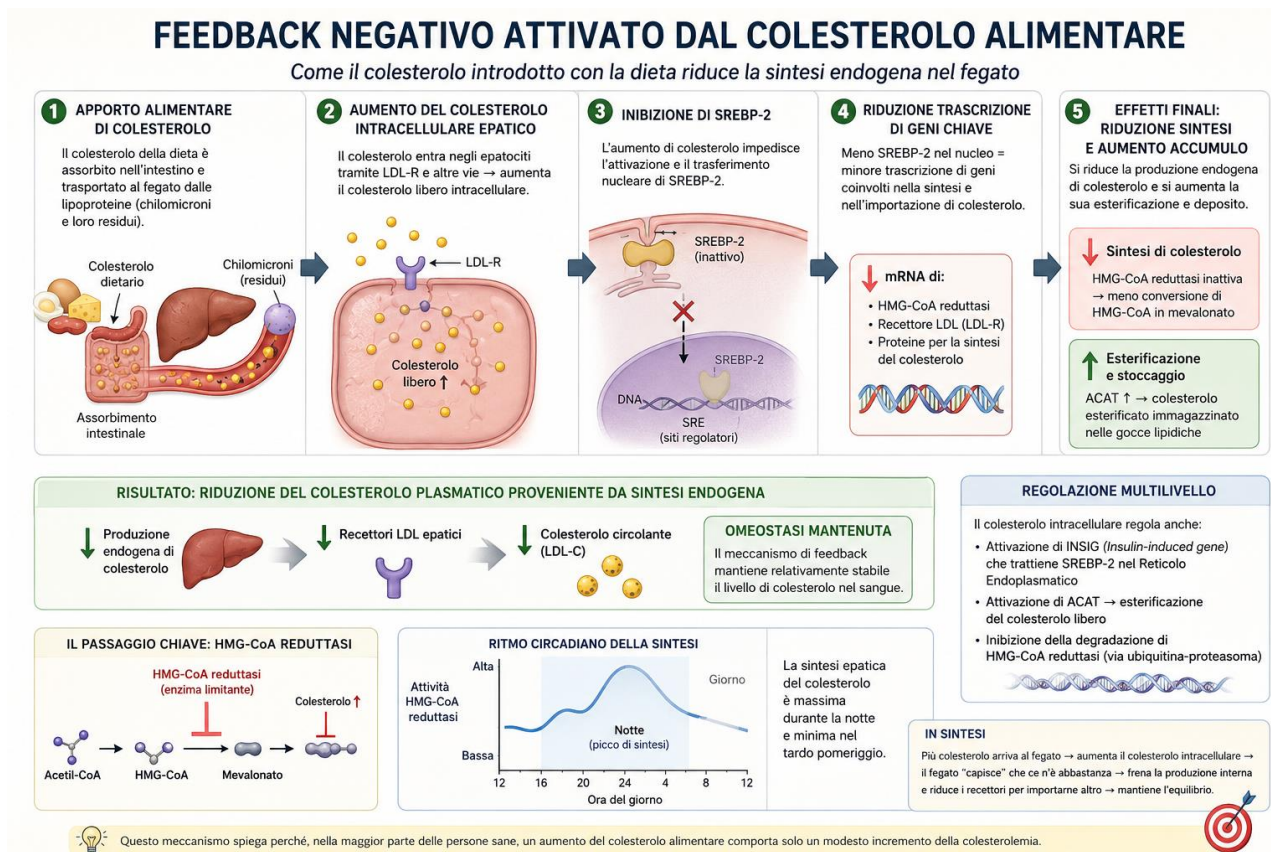
Quindi il feedback è **parziale e dinamico**, non uno "spegnimento" completo della biosintesi.

Sintesi del feedback

Il feedback alimentare è quindi reale ma non assoluto: l'aumento dell'apporto di colesterolo riduce la biosintesi endogena, soprattutto a livello epatico, con un'efficacia che varia da persona a persona.

Il caso del colesterolo alimentare

Alimenti molto ricchi di colesterolo, come il tuorlo d'uovo, determinano nella maggior parte delle persone sane soltanto un modesto aumento della colesterolemia, perché il fegato riduce la sintesi endogena. La risposta resta però individuale e nei soggetti iper-responder l'incremento può essere più marcato.



Biosintesi del Colesterolo: la via del Mevalonato

Occorrono oltre 30 enzimi diversi

La biosintesi del colesterolo coinvolge **oltre 30 reazioni enzimatiche**. Avviene soprattutto nel **fegato** ma è attiva anche in **cervello, intestino, ghiandole surrenali, gonadi, cute e cellule di Schwann**.

Il cervello costituisce un caso particolare: sintetizza autonomamente quasi tutto il proprio colesterolo, poiché quello circolante non attraversa la barriera emato-encefalica.

Schema generale della via biosintetica

Acetil-CoA
↓
HMG-CoA
↓ (**HMG-CoA reduttasi** ← bersaglio delle statine)
Mevalonato
↓
IPP
↓
DMAPP
↓
GPP
↓
FPP
↓
Squalene
↓
Lanosterolo
↓
Colesterolo

Perché si parla di via del mevalonato

L'espressione "via del colesterolo" è quindi riduttiva: la denominazione più corretta è **via del mevalonato**, perché il colesterolo rappresenta soltanto uno dei prodotti finali.

Dalla stessa via derivano anche molecole indispensabili per:

- produzione di energia mitocondriale (coenzima Q10);
- traffico intracellulare (dolicoli);
- segnalazione cellulare (prenilazione delle proteine);
- funzione immunitaria;
- crescita e differenziamento cellulare.

I rami della via del mevalonato

La via del mevalonato può essere vista come un "tronco" principale che genera diversi rami:

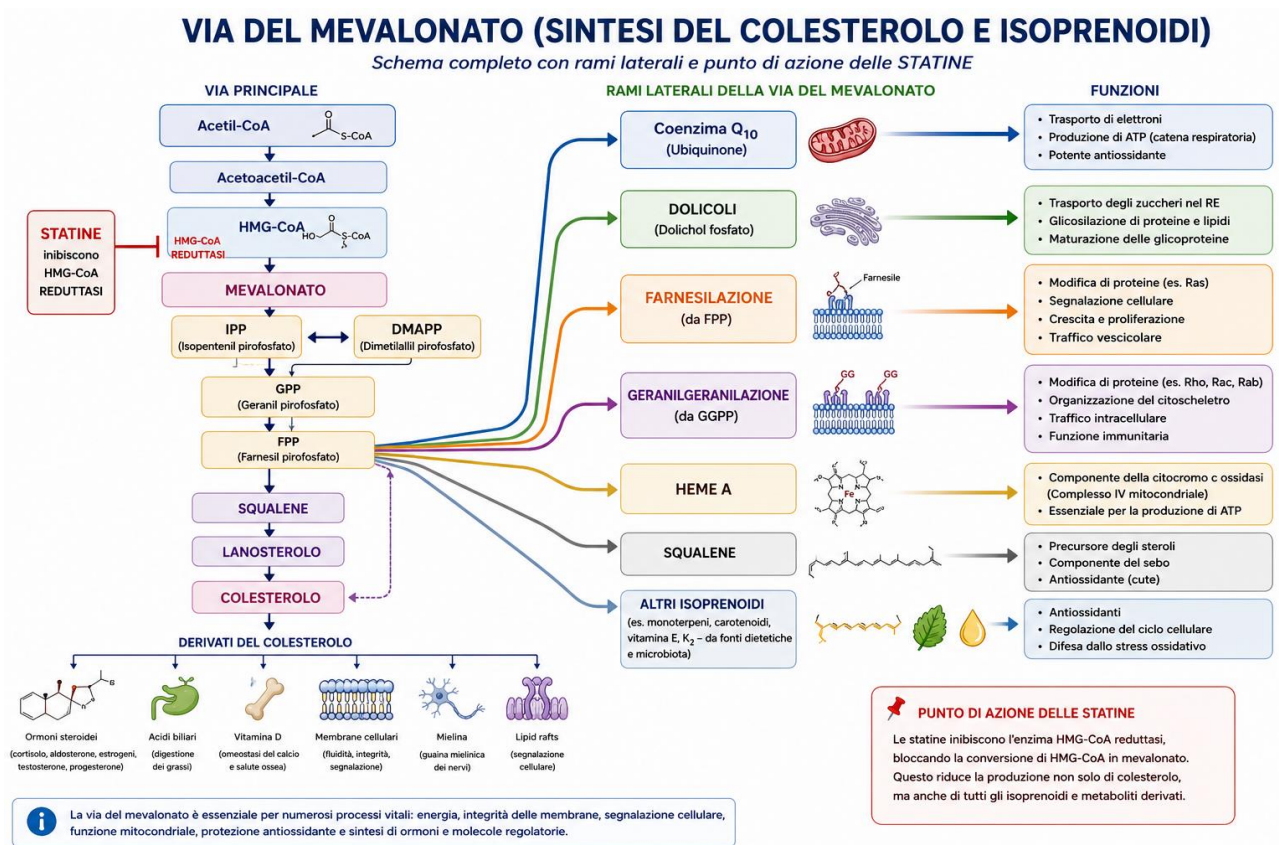
- **Colesterolo** → membrane, mielina, ormoni steroidei, vitamina D, acidi biliari.
- **Coenzima Q10** → trasporto di elettroni e produzione di ATP nei mitocondri.
- **Dolicoli** → glicosilazione e maturazione delle proteine.
- **Farnesilazione e geranilgeranilazione** → modifiche post-traduzionali di proteine coinvolte nella segnalazione cellulare e nel traffico intracellulare.

Principali prodotti derivati dalla via del mevalonato

Molecola	Importanza	Principali funzioni
Colesterolo	★★★★★	Membrane, mielina, ormoni steroidei, vitamina D, acidi biliari
Coenzima Q10	★★★★★	Produzione di ATP, antiossidante, funzione mitocondriale
Dolicoli	★★★★★	Glicosilazione e maturazione delle proteine
Farnesil pirofosfato (FPP)	★★★★★	Precursore di colesterolo, CoQ10 e modificazione di numerose proteine
Geranilgeranil pirofosfato (GGPP)	★★★★★	Prenilazione di proteine coinvolte in crescita, traffico intracellulare e segnalazione
Squalene	★★★★☆	Precursore degli steroli, componente del sebo cutaneo
Eme A	★★★★☆	Componente della citocromo c ossidasi (Complesso IV mitocondriale)

Implicazioni dell'inibizione della HMG-CoA reduttasi

La via del mevalonato è molto più ampia della sola sintesi del colesterolo. L'inibizione della HMG-CoA reduttasi può quindi modificare la produzione di diverse molecole biologicamente essenziali; le **statine** non agiscono soltanto sul colesterolo ma interferiscono, in misura variabile, con un'intera famiglia di prodotti derivati dalla stessa via.



Quando un aumento del colesterolo può essere una risposta fisiologica

Aumento fisiologico o patologico?

Un aumento del colesterolo non rappresenta automaticamente un evento patologico. Questa molecola è indispensabile per la vita e il suo metabolismo risponde a meccanismi di adattamento; in alcune condizioni, l'aumento della sintesi o della concentrazione ematica può accompagnare un maggiore fabbisogno fisiologico dell'organismo.

La valutazione clinica deve quindi distinguere queste condizioni dai casi in cui l'aumento del colesterolo riflette una malattia o un'alterazione metabolica.

Invecchiamento

Con l'avanzare dell'età l'organismo va incontro a numerosi cambiamenti fisiologici:

- riduzione dell'efficienza dei sistemi di riparazione;
- aumento dello stress ossidativo;
- maggiore rigidità delle membrane cellulari;
- riduzione dell'efficienza mitocondriale;

- modificazioni endocrine.

In questo contesto il colesterolo può rappresentare una risorsa preziosa per mantenere l'integrità delle membrane cellulari, sostenere la sintesi degli ormoni steroidei e favorire i processi di riparazione tissutale.

Con l'avanzare dell'età è frequente osservare un graduale aumento del colesterolo totale; il dato non va interpretato automaticamente come patologico ma inserito nel quadro clinico complessivo.

Attività fisica estrema

Gli sport di endurance molto prolungati, come:

- ultramaratone;
- ultratrail;
- Ironman;
- gare ciclistiche di lunga durata;
- competizioni di sci di fondo estreme,

sottopongono l'organismo a un intenso stress metabolico.

Durante il recupero aumenta la necessità di:

- riparare membrane cellulari;
- ricostruire fibre muscolari;
- sintetizzare nuovi mitocondri;
- produrre ormoni steroidei;
- sostenere la risposta immunitaria.

Negli atleti sottoposti a prove di endurance molto prolungate possono comparire aumenti transitori del colesterolo e delle lipoproteine, verosimilmente collegati anche ai processi di adattamento e recupero.

Stress fisico e psicologico prolungato

Lo stress cronico attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema nervoso simpatico.

Ne consegue un aumento della richiesta di:

- cortisolo;
- aldosterone;
- altri ormoni steroidei.

Poiché tutti questi ormoni derivano dal colesterolo, è plausibile che l'organismo aumenti la disponibilità del suo principale precursore.

Quando lo stress diventa cronico e si associa a infiammazione, disturbi del sonno e insulino-resistenza, questo adattamento può contribuire a uno squilibrio del metabolismo lipidico.

Processi di riparazione e rigenerazione

Ogni volta che un tessuto viene danneggiato aumenta la richiesta di nuove membrane cellulari.

Ciò avviene, a esempio:

- dopo interventi chirurgici;
- dopo traumi;
- durante la guarigione delle ferite;
- dopo allenamenti particolarmente intensi;
- durante la rigenerazione muscolare.

Anche in questi casi il colesterolo rappresenta una materia prima fondamentale.

Gravidanza

Durante la gravidanza il metabolismo lipidico cambia profondamente.

L'aumento fisiologico del colesterolo è necessario per:

- sviluppo del sistema nervoso fetale;
- sintesi degli ormoni steroidei placentari;
- formazione delle membrane cellulari del feto.

Nella maggior parte dei casi i valori ritornano progressivamente ai livelli precedenti dopo il parto.

Accrescimento

Nei bambini e negli adolescenti il colesterolo è indispensabile per:

- crescita dei tessuti;
- sviluppo cerebrale;
- mielinizzazione del sistema nervoso;
- maturazione endocrina.

In questa fase prevalgono i processi anabolici, che richiedono una continua disponibilità di colesterolo.

Recupero da malattie acute

Dopo infezioni importanti, interventi chirurgici o altre condizioni cataboliche, durante la fase di recupero possono aumentare le richieste di colesterolo per sostenere:

- riparazione cellulare;

- rigenerazione dei tessuti;
 - ripristino delle membrane biologiche;
 - recupero della funzione immunitaria.
-

Alimentazione molto povera di colesterolo

L'organismo tende a mantenere relativamente costante la disponibilità di colesterolo.

Quando l'apporto alimentare si riduce in modo significativo, il fegato compensa aumentando la sintesi endogena attraverso la via del mevalonato. È un classico meccanismo di **feedback negativo** che contribuisce a mantenere disponibile una quantità adeguata di colesterolo.

I principali stimoli della sintesi endogena del colesterolo

1. Riduzione del colesterolo intracellulare ★★★★★

È il principale stimolo.

Quando una cellula "percepisce" una riduzione del proprio contenuto di colesterolo:

↓

si attiva il sistema **SREBP-2**

↓

aumenta l'attività della **HMG-CoA reduttasi**

↓

aumenta la sintesi di colesterolo.

È il principale meccanismo di feedback.

2. Insulina (stato post-prandiale)

L'insulina favorisce:

- sintesi di glicogeno;
- sintesi degli acidi grassi;
- sintesi del colesterolo.

Dopo pasti ricchi di carboidrati e in condizioni di elevata disponibilità energetica, il fegato tende quindi ad aumentare la lipogenesi e anche la sintesi di colesterolo.

3. Disponibilità di acetil-CoA

L'acetil-CoA rappresenta il principale precursore della via del mevalonato.



Maggiore disponibilità di:

- glucosio;
- acidi grassi;
- alcuni aminoacidi,



maggiore disponibilità di acetil-CoA.

4. Ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei (soprattutto T3) aumentano:

- attività metabolica;
- moderatamente la sintesi del colesterolo (attivano la HMG-CoA reduttasi);
- ancora di più l'espressione dei recettori LDL nel fegato, che catturano e rimuovono le LDL dal sangue;
- conversione del colesterolo in acidi biliari.

Il risultato finale è che il colesterolo plasmatico tende a rimanere normale o addirittura a ridursi, perché viene eliminato più rapidamente di quanto venga prodotto.

Quando gli ormoni tiroidei diminuiscono:

- la sintesi di colesterolo si riduce leggermente;
- ma diminuisce molto di più il numero dei recettori LDL epatici;
- inoltre rallenta la conversione del colesterolo in acidi biliari.

Di conseguenza il fegato "ripulisce" molto meno il sangue dalle LDL.

Nell'ipotiroidismo il colesterolo plasmatico tende quindi ad aumentare soprattutto perché le LDL vengono rimosse meno efficacemente, non perché la loro produzione aumenti in modo proporzionale.

5. Ormone della crescita e IGF-1

Favoriscono:

- anabolismo;
- crescita cellulare;
- sintesi di membrane.

Di conseguenza aumenta anche il fabbisogno di colesterolo.

6. Riparazione dei tessuti



Traumi



interventi chirurgici



allenamenti intensi



rigenerazione cellulare



maggior sintesi di colesterolo.

7. Infiammazione

L'infiammazione cronica modifica profondamente il metabolismo lipidico.

Può aumentare:

- sintesi epatica;
 - produzione di VLDL;
 - alterazioni delle HDL.
-

Traffico organico del colesterolo

Metafora dei camion

Immaginiamo il sistema cardiovascolare come una **grande rete autostradale**.

Il sangue rappresenta l'autostrada, mentre le **lipoproteine** sono i camion che trasportano lipidi (colesterolo e trigliceridi) da un organo all'altro.

Le lipoproteine differiscono per dimensioni, composizione e funzione; nella metafora stradale ogni "camion" trasporta un carico diverso e presenta un diverso potenziale aterogeno.

1. Chilomicroni



I mega camion provenienti dall'intestino

Origine: intestino

Apolipoproteina trasportata: 1 ApoB-48

Carico principale:

- ★★★★★ Trigliceridi alimentari
- ★★☆☆☆ Colesterolo alimentare

Funzione fisiologica

Trasportano i grassi introdotti con il pasto:

Intestino → muscoli → tessuto adiposo → fegato (come remnants)

Sono indispensabili per distribuire i grassi della dieta.

Potenziale aterogeno

● Molto basso.

I chilomicroni sono enormi e normalmente non attraversano l'endotelio (sottile strato di cellule che riveste l'interno dei vasi sanguigni e linfatici e del cuore).

2. VLDL

 **Camion cisterna del fegato**

Origine: fegato

Apolipoproteina trasportata: 1 ApoB-100

Carico principale

★★★★★ Trigliceridi

★★★☆☆ Colesterolo

Funzione

Distribuire energia ai tessuti.

Durante il viaggio perdono trigliceridi.

Diventano → IDL

Potenziale aterogeno

● Moderato.

Possono potenzialmente contribuire all'aterosclerosi soprattutto se presenti in eccesso.

3. IDL

 **Camion di medie dimensioni**

Sono VLDL che hanno già effettuato parte delle consegne.

Apolipoproteina trasportata 1 ApoB-100

Carico principale

★★★☆☆ Trigliceridi

★★★★☆ Colesterolo

Da qui: una parte torna al fegato → una parte diventa LDL.

Potenziale aterogeno

● Elevato.

Sono piccole abbastanza da entrare nella parete arteriosa (se quest'ultima risulta danneggiata).

4. LDL

Camion del colesterolo

Sono il principale trasportatore di colesterolo.

Apolipoproteina trasportata 1 ApoB-100

Carico principale

★★★★★ Colesterolo

★☆☆☆☆ Trigliceridi

Funzione fisiologica

Consegnare colesterolo a:

- cervello
- ghiandole endocrine
- membrane cellulari
- cellule in proliferazione
- tessuti periferici

Senza LDL non potremmo:

- produrre ormoni steroidei;
 - costruire membrane cellulari;
 - sintetizzare vitamina D;
 - riparare tessuti.
-

Potenziale aterogeno

● Alto.

Entrano facilmente nell'intima (strato più interno dell'endotelio) se danneggiato.

Se vengono trattenute → possono ossidarsi → diventare oxLDL.

5. Remnants

Camion quasi scarichi

Dopo aver consegnato gran parte dei trigliceridi, questi "camion" continuano a circolare con un carico rilevante di colesterolo. Le dimensioni più ridotte ne facilitano la penetrazione nella parete arteriosa e aumentano il potenziale aterogeno.

Si distinguono in due categorie:

- **Chylomicron remnants:** derivano dai chilomicroni prodotti dall'intestino e contengono 1 ApoB-48.
- **VLDL remnants:** derivano dalle VLDL prodotte dal fegato (comprendendo, secondo alcune classificazioni, anche le IDL) e contengono **1 ApoB-100**.

Carico del camion

- ★ ★ ★ ★ ☆ Colesterolo
 - ★ ★ ☆ ☆ ☆ Trigliceridi residui
 - **1 ApoB** (ApoB-48 nei remnants intestinali, ApoB-100 nei remnants epatici)
-

Potenziale aterogeno

 Molto elevato.

Sono piccoli e penetrano facilmente nell'intima (strato più interno dell'endotelio) se danneggiato.

Fra i remnants, quelli di origine epatica contenenti ApoB-100 sono considerati particolarmente rilevanti nella genesi dell'aterosclerosi e sono ritenuti fra le particelle più aterogene.

6. Lp(a)

Il camion speciale ad alto rischio

La **Lp(a)** è una particolare lipoproteina che deriva da una **LDL**, alla quale è legata un'ulteriore proteina chiamata **Apo(a)**.

Dal punto di vista strutturale è quindi costituita da:

- una **particella LDL** (che contiene **1 ApoB-100**);
- una **Apo(a)** legata all'ApoB-100 mediante un ponte disolfuro.

Inoltre, la Lp(a) trasporta frequentemente una quantità elevata di **fosfolipidi ossidati (OxPL)**, molecole fortemente pro-infiammatorie.

Origine genetica

A differenza del colesterolo LDL, la concentrazione di **Lp(a)** nel sangue è determinata **per oltre il 90% dalla genetica**, principalmente dal gene **LPA**. Alimentazione, attività fisica e stile di vita esercitano generalmente un'influenza modesta sui suoi livelli plasmatici.

Carico del camion

- ★★★★★☆ Colesterolo
- ★★★★★ Fosfolipidi ossidati (OxPL)
- ★★★★★ Apo(a)
- ★★★★★ 1 ApoB-100

Perché è considerata particolarmente pericolosa?

Rispetto a una normale LDL, la Lp(a):

- trasporta colesterolo ai tessuti;
- veicola una maggiore quantità di fosfolipidi ossidati, che favoriscono l'infiammazione della parete arteriosa;
- grazie alla presenza della Apo(a), è associata anche a un aumento del rischio trombotico, poiché questa proteina presenta una struttura simile al plasminogeno e può interferire con la fisiologica fibrinolisi.

Nella metafora dei camion

Se la **LDL** è un normale camion che trasporta colesterolo,

la **Lp(a)** è un camion che trasporta lo stesso carico ma con un rimorchio contenente materiale infiammatorio e una sostanza capace di ostacolare la rimozione dei coaguli.

Potenziale aterogeno

●●● Molto elevato.

È il camion che trasporta anche "materiale tossico".

7. HDL



I camion della manutenzione

Sono completamente diversi.

Non consegnano colesterolo.

Lo raccolgono.

Funzioni

✓ recuperano il colesterolo dai tessuti



- ✓ recuperano il colesterolo dalle arterie
 - ✓ riportano il colesterolo al fegato
 - ✓ rimuovono lipidi ossidati
 - ✓ limitano l'ossidazione delle LDL
 - ✓ proteggono l'endotelio
 - ✓ riducono l'infiammazione.
-

Potenziale aterogeno



(●) Nessuno salvo casi di particolare stress ossidativo/infiammazione organico (in cui possono anch'essi ossidarsi e alterarsi strutturalmente).

Sono i "mezzi di pulizia" della rete stradale.

Cosa misura ogni parametro ematico?

ApoB

Ogni camion potenzialmente aterogeno possiede una sola targa: ApoB

Per questo motivo ApoB = numero di questi camion a prescindere da quanto sono grandi e quanto colesterolo trasportino.

Pertanto ApoB misura quanti camion potenzialmente aterogeni stanno circolando.

(VLDL + IDL + LDL + remnants + Lp(a))

LDL-C

Quanti colesterolo trasportano i camion LDL.

Remnant Cholesterol

Quanto colesterolo è trasportato dai camion quasi scarichi (remnants).

Lp(a)

Quanti camion speciali e particolarmente pericolosi stanno circolando.

oxLDL

Quanti camion LDL hanno subito danni da ossidazione.

Sono ancora gli stessi camion ma "hanno preso fuoco", si sono deformati, diventando molto più pericolosi.

HDL-C

Quanti camion della manutenzione sono presenti.

ApoA-I

Quanti autisti specializzati nella manutenzione stanno lavorando sulle HDL e quanto è potenzialmente efficiente il sistema di trasporto inverso del colesterolo.

Classifica del potenziale aterogeno

Lipoproteina Metafora		Potenziale aterogeno
HDL	Camion della manutenzione	 Nessuno (salvo eccezioni)
Chilomicroni	Mega camion alimentari	 Molto basso
VLDL	Camion cisterna	 Moderato
IDL	Camion intermedi	 Elevato
LDL	Camion del colesterolo	 Elevato
Remnants	Camion quasi scarichi ma ancora ricchi di colesterolo	  Molto elevato
Lp(a)	Camion speciale con materiale infiammatorio e pro-trombotico	   Massimo

Come leggere il rischio nella metafora dei camion

L'aterosclerosi non dipende dalla sola quantità di colesterolo. Nella metafora dei camion contano il numero delle particelle aterogene (ApoB), la merce trasportata (LDL-C e Remnant-C), la presenza di veicoli ad alto rischio come Lp(a), lo stato di ossidazione e l'efficienza del sistema di rimozione rappresentato da HDL e ApoA-I. Tutti questi veicoli hanno una funzione fisiologica; il rischio cresce quando aumentano le particelle aterogene e la parete arteriosa, in un ambiente infiammatorio e ossidativo, ne favorisce ritenzione e modificazione.



Colesterolo e rischio cardiovascolare (CVD)

Le particelle aterogene

Non solo colesterolo

Il colesterolo totale è un indicatore poco raffinato del rischio cardiovascolare: non distingue fra HDL, LDL, VLDL, remnants, Lp(a), numero delle particelle e loro qualità biologica.

Si tratta quindi di un dato grezzo. Il rischio aterosclerotico dipende molto di più dal numero e dal tipo di particelle aterogene, dalla loro eventuale modificazione, dallo **stato infiammatorio-endoteliale** e dal carico reale di placca.

Se consideriamo tutti gli strumenti per stimare il rischio aterosclerotico, la gerarchia potrebbe essere:

Esame/Marcatore	Utilità clinica
Placca carotidea (ecocolordoppler)	★★★★★
CAC score	★★★★★
ApoB	★★★★★
Lp(a)	★★★★☆

Esame/Marcatore	Utilità clinica
oxLDL	★ ★ ★ ★ ☆
hs-CRP	★ ★ ★ ★ ☆
Insulino-resistenza / HbA1c	★ ★ ★ ★ ☆
Omocisteina	★ ★ ★ ☆ ☆ – ★ ★ ★ ★ ☆
LDL-C / non-HDL-C	★ ★ ★ ★ ☆
Colesterolo totale	★ ★ ☆ ☆ ☆

Ossidabilità e rilevanza clinica

È importante distinguere tra:

- **facilità di ossidazione della particella;**
- **rilevanza clinica dell'ossidazione.**

Le VLDL possono ossidarsi ma la loro permanenza relativamente breve nel plasma ne limita spesso il contributo rispetto alle LDL. La **Lp(a)** invece è particolarmente rilevante perché trasporta già una quantità elevata di **fosfolipidi ossidati**, capaci di amplificare l'infiammazione vascolare e la progressione dell'aterosclerosi; anche per questo viene considerata un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

Il caso particolare della Lp(a)

La **Lp(a)** non è necessariamente la particella che "si ossida più facilmente" ma è quella che **trasporta la maggiore quantità di fosfolipidi ossidati (OxPL)**.

Il suo elevato potenziale aterogeno sembra dipendere soprattutto dal carico di fosfolipidi ossidati (OxPL), più che da una particolare facilità della particella a ossidarsi.

Lp(a): perché misurarla

Poiché i livelli plasmatici di Lp(a) sono prevalentemente determinati dalla genetica e rispondono poco allo stile di vita, è opportuno misurarla almeno una volta nella vita, soprattutto in presenza di familiarità per malattie cardiovascolari precoci o di ipercolesterolemia.

Pur essendo difficilmente modificabile con gli interventi sullo stile di vita, la conoscenza del valore della Lp(a) è estremamente utile perché consente di personalizzare il livello di attenzione sugli altri fattori di rischio modificabili. In alcuni casi selezionati possono inoltre essere presi in considerazione specifici trattamenti farmacologici o nutraceutici, sempre nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Perché le LDL sono così vulnerabili?

Le LDL rappresentano quasi il "bersaglio ideale" dell'ossidazione perché:

- rimangono nel sangue per diversi giorni;
 - penetrano facilmente nell'intima;
 - vengono trattenute dai proteoglicani;
 - sono esposte a radicali liberi e mieloperossidasi;
 - non dispongono di efficaci sistemi di autoriparazione.
-

Perché le HDL non sempre sono il colesterolo buono?

Le HDL sono progettate per essere **particelle antiossidanti**.

Trasportano:

- Paraoxonasi-1;
- LCAT;
- ApoA-I;
- altri fattori con attività antiossidante.

Inoltre possono:

- rimuovere lipidi ossidati dalle LDL;
- limitare la propagazione della perossidazione;
- favorire il trasporto inverso del colesterolo.

In condizioni fisiologiche sono quindi **molto più resistenti** all'ossidazione.

Quando le HDL perdono questa protezione?

In presenza di:

- diabete;
- insufficienza renale cronica;
- obesità;
- fumo;
- malattie autoimmuni;
- infiammazione cronica persistente.

In questi contesti possono diventare **HDL disfunzionali**, con riduzione della loro capacità antiossidante.



Quando l'aumento di colesterolo merita un approfondimento?

Un aumento persistente del colesterolo richiede una valutazione medica, soprattutto se associato a:

- ipercolesterolemia familiare;
- ipotiroidismo;
- diabete o insulino-resistenza;
- obesità viscerale;
- steatosi epatica;
- sindrome metabolica;
- malattie renali;
- dieta ricca di alimenti ultraprocesati;
- sedentarietà;
- fumo.

In queste situazioni l'aumento del colesterolo può essere il segnale di uno squilibrio metabolico più ampio e richiede quindi una valutazione globale e personalizzata.

Anche livelli troppo bassi di Colesterolo e LDL mettono a rischio la salute

Un'idea poco funzionale

L'idea che "più basso è il colesterolo, meglio è" è una semplificazione eccessiva della fisiologia umana. Come avviene per glicemia, pressione arteriosa o ferro, anche il metabolismo del colesterolo segue una logica di equilibrio: sia l'eccesso sia il difetto possono allontanarsi dalla condizione fisiologica. Valori elevati possono favorire l'aterosclerosi; una riduzione eccessiva può invece limitare la disponibilità di un substrato essenziale per numerosi processi biologici, soprattutto durante l'invecchiamento, gli stati di stress prolungato, il recupero da traumi o negli sportivi sottoposti a carichi estremi.

Cause di colesterolo e LDL eccessivamente bassi

Fra le cause più frequenti figurano:

- malnutrizione o insufficiente apporto energetico;
- perdita di peso importante e rapida;
- ipertiroidismo;
- epatopatie croniche;
- infiammazione cronica;
- neoplasie;
- alcune malattie intestinali con malassorbimento;
- predisposizione genetica;

- **terapia farmacologica ipolipemizzante particolarmente intensa** (statine ad alte dosi, ezetimibe, inibitori di PCSK9 o loro associazioni), soprattutto quando non adeguatamente personalizzata.

Range fisiologici orientativi

Parametro **mg/dL** **mmol/L**

Colesterolo totale 170–240 4,4–6,2

LDL-colesterolo 90–150 2,3–3,8

Nelle persone anziane in buona salute, negli sportivi di endurance e in altre condizioni caratterizzate da elevata richiesta metabolica, valori collocati nella parte alta di questi intervalli, e in alcuni casi anche oltre, possono essere fisiologici e non vanno considerati automaticamente patologici.

Valori che meritano attenzione

Parametro **mg/dL** **mmol/L**

Colesterolo totale molto basso <150 <3,9

LDL molto basso <60 <1,6

LDL estremamente basso <40 <1,0

Questi valori non indicano necessariamente una malattia ma **richiedono una valutazione clinica**, soprattutto se compaiono spontaneamente o si associano a perdita di peso, malnutrizione, infiammazione cronica o altri segni clinici. Quando derivano da una terapia ipolipemizzante prescritta a un soggetto con rischio cardiovascolare molto elevato, vanno comunque interpretati nel contesto del rapporto rischio-beneficio.

L'obiettivo non dovrebbe essere ottenere il valore di colesterolo e LDL più basso possibile bensì raggiungere un equilibrio fisiologico adeguato al profilo di rischio individuale.

Placche aterosclerotiche

Dal punto di vista istopatologico, le placche aterosclerotiche possono essere considerate come **diverse fasi evolutive dello stesso processo**, anche se non tutte seguono necessariamente la stessa progressione.

Di seguito trovi una sintesi delle principali tipologie.

1. Stria lipidica (Fatty Streak)

Componente **Abbondanza**

Foam cells ★ ★ ★ ★ ★

Macrofagi ★ ★ ★ ★ ★

Componente Abbondanza

LDL ossidate ★★★★★☆

Colesterolo ★★★★★☆

Collagene ★☆☆☆☆

Calcio assente

Caratteristiche

- Prima lesione aterosclerotica.
 - Non restringe significativamente il vaso.
 - Potenzialmente reversibile.
-

2. Placca lipidica (Ateroma)

Componente	Abbondanza
Core lipidico	★★★★★
Colesterolo	★★★★★
Foam cells	★★★★☆
Macrofagi	★★★★☆
Collagene	★★☆☆☆
Cellule muscolari lisce	★★☆☆☆

Caratteristiche

È la placca con il maggior contenuto di:

- colesterolo;
- esteri del colesterolo;
- LDL ossidate.

È molto infiammatoria.

3. Placca fibrosa

Componente	Abbondanza
Collagene	★★★★★
Cellule muscolari lisce	★★★★☆
Matrice extracellulare	★★★★☆
Colesterolo	★★★☆☆
Macrofagi	★★☆☆☆

Caratteristiche

È una vera e propria cicatrice della parete arteriosa.

Più stabile della placca lipidica.

4. Placca fibro-calcifica

Componente	Abbondanza
Calcio	★★★★★
Collagene	★★★★☆
Cellule muscolari lisce	★★★★☆
Colesterolo	★★★☆☆
Infiammazione	★★☆☆☆

Caratteristiche

Rappresenta generalmente una placca cronica.

È quella rilevata dal **CAC score**.

5. Placca vulnerabile

Componente	Abbondanza
Core lipidico	★★★★★
Colesterolo	★★★★★
Foam cells	★★★★★

Componente	Abbondanza
Macrofagi	★★★★★
Metalloproteinasi	★★★★☆
Collagene	★☆☆☆☆

Caratteristiche

È la placca più pericolosa.

Presenta:

- cappuccio fibroso molto sottile;
- intensa infiammazione;
- elevata attività delle MMP;
- grande nucleo lipidico.

È la più soggetta a rottura.

6. Placca ulcerata/trombotica

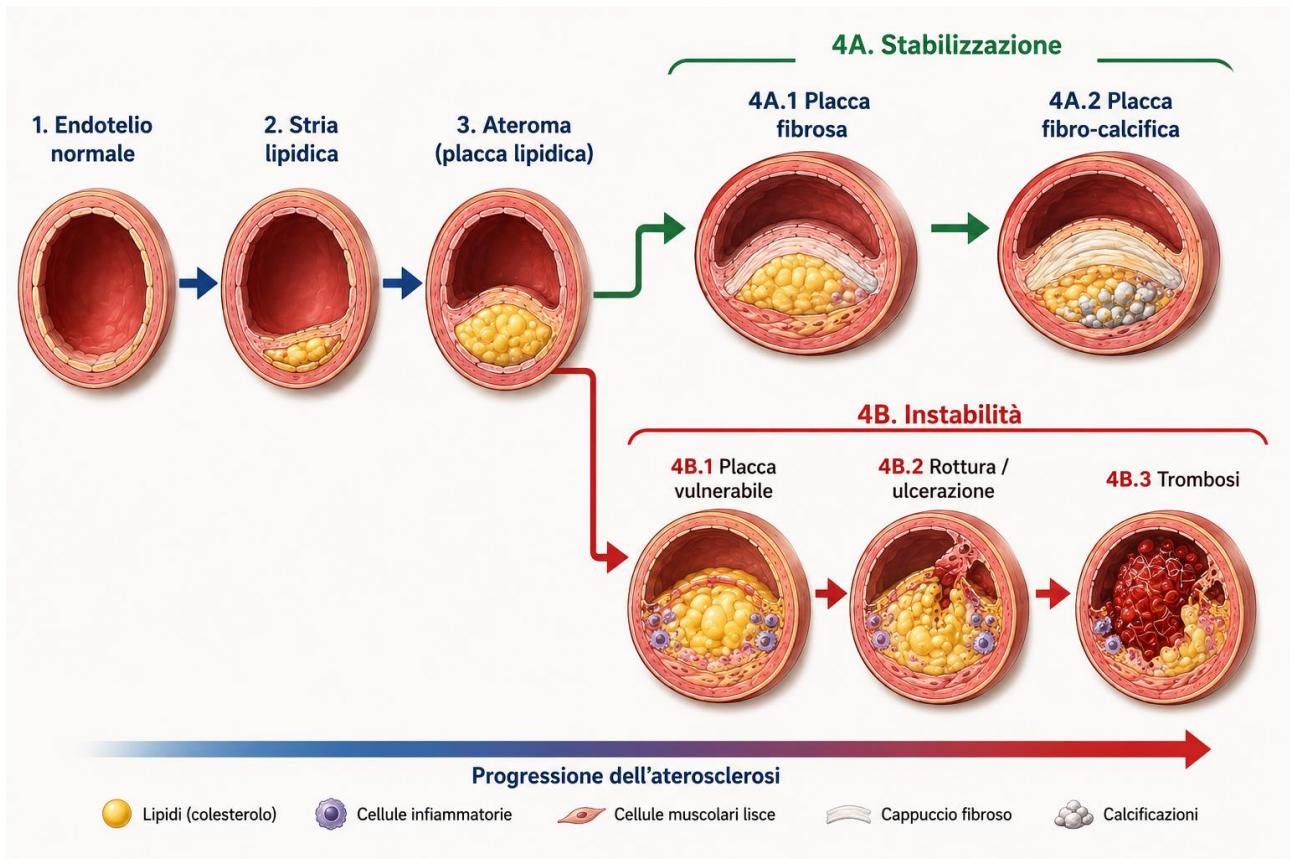
Componente	Abbondanza
Trombo	★★★★★
Fibrina	★★★★★
Piastrine	★★★★★
Colesterolo	★★★☆☆
Collagene esposto	★★★☆☆

Caratteristiche

È la fase responsabile della maggior parte di:

- infarto miocardico;
 - ictus ischemico;
 - sindromi coronariche acute.
-

Evoluzione della placca



Come cambia la placca nel tempo

È interessante notare che **la composizione della placca cambia profondamente durante la sua evoluzione:**

Tipo di placca	Colesterolo	Infiammazione	Collagene	Calcio	Rischio di rottura
Stria lipidica	★★★★☆	★★★★★	★☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	★☆☆☆☆
Lipidica	★★★★★	★★★★★	★★☆☆☆	☆☆☆☆☆	★★★★★
Fibrosa	★★★☆☆	★★★☆☆	★★★★★	★☆☆☆☆	★★★☆☆
Fibro-calcifica	★★☆☆☆	★★☆☆☆	★★★★★	★★★★★	★☆☆☆☆
Vulnerabile	★★★★★	★★★★★	★☆☆☆☆	★☆☆☆☆	★★★★★

Tipo di placca	Colesterolo	Infiammazione	Collagene	Calcio	Rischio di rottura
Ulcerata/trombotica	★ ★ ★ ☆ ☆	★ ★ ★ ★ ☆	★ ★ ☆ ☆ ☆	★ ☆ ☆ ☆ ☆	Evento già avvenuto

Il **colesterolo** è particolarmente abbondante nelle fasi iniziali e nelle placche vulnerabili, mentre nelle placche fibrose e fibro-calcifiche prevalgono **collagene, matrice extracellulare e calcio**. Questo aiuta a comprendere perché l'aterosclerosi avanzata sia il risultato di un processo complesso che coinvolge metabolismo lipidico, infiammazione, riparazione tissutale e rimodellamento della parete arteriosa, non soltanto l'accumulo di colesterolo.

Matrice extracellulare e colesterolo

Matrice extracellulare e metabolismo lipidico

Il metabolismo del colesterolo non è governato soltanto da fegato, intestino e lipoproteine circolanti. Anche la **matrice extracellulare (MEC)** partecipa indirettamente ma in modo rilevante al suo equilibrio.

La matrice extracellulare è una rete dinamica che regola gli scambi di nutrienti, distribuisce le forze meccaniche e partecipa alla comunicazione tra le cellule. Quando perde elasticità per effetto dell'invecchiamento, dell'infiammazione cronica o della glicazione, cambia anche il comportamento delle cellule immerse in questa rete.

Una matrice più rigida modifica la meccano-trasduzione cellulare, altera l'attività di diversi fattori di trascrizione e favorisce uno stato pro-infiammatorio. Ne risentono anche il metabolismo lipidico e la parete vascolare: aumentano i mediatori infiammatori e lo stress ossidativo, mentre cresce la probabilità che le LDL vengano trattenute e modificate.

Come inizia la aterosclerosi

Nella parete arteriosa l'aterogenesi non coincide con il semplice aumento del colesterolo nel sangue. Il danno del glicocalice endoteliale e le modificazioni della matrice subendoteliale favoriscono la ritenzione delle LDL attraverso l'interazione con proteoglicani come biglicano e decorina. Le LDL trattenute rimangono più a lungo nella parete, dove possono ossidarsi o glicarsi e diventare potenti stimoli infiammatori.

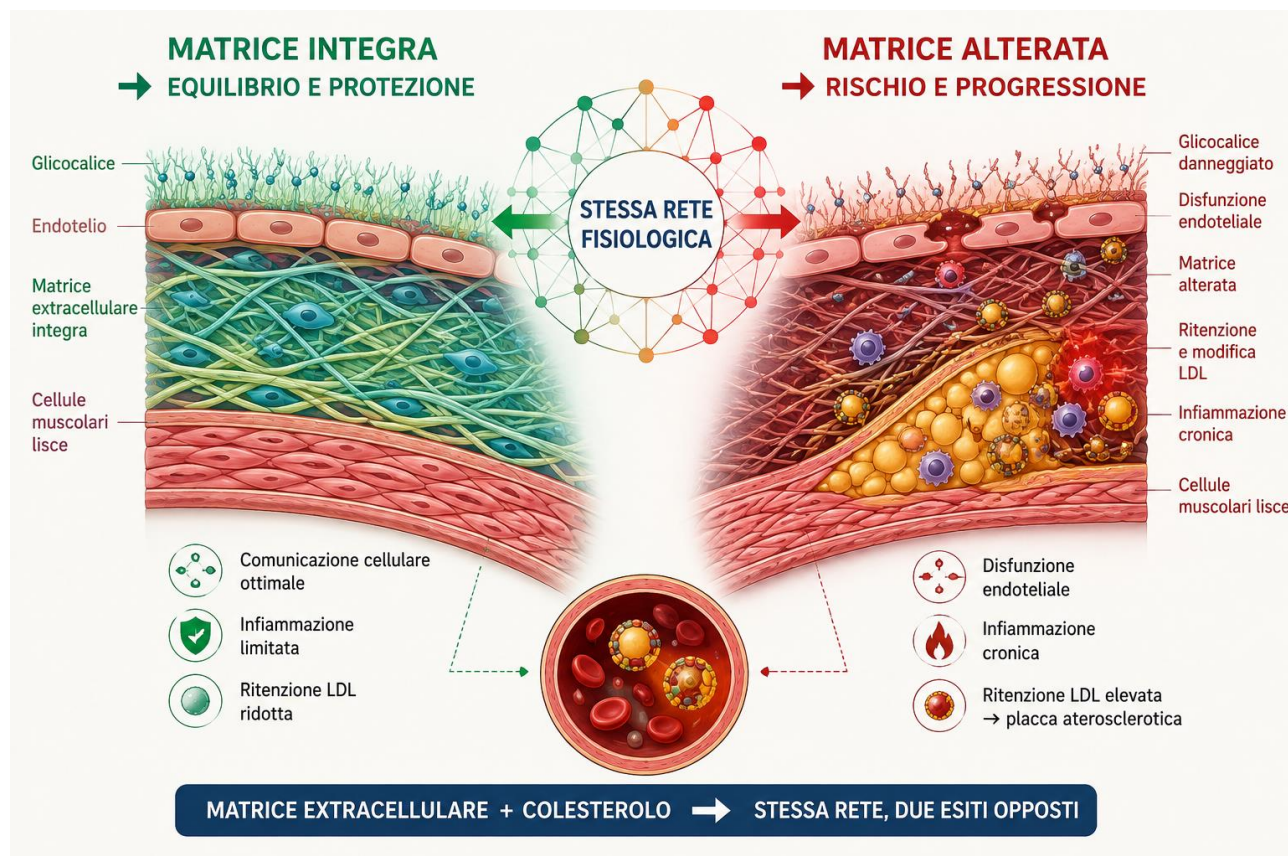
In questo contesto il colesterolo non rappresenta da solo l'origine del problema: partecipa a un processo patologico già avviato nella parete arteriosa.

La relazione è bidirezionale

Il rapporto è però bidirezionale. Il colesterolo è un componente essenziale delle membrane cellulari e dei **lipid rafts**, microdomini che ospitano numerosi recettori coinvolti nella percezione delle forze meccaniche provenienti dalla matrice extracellulare. Una disponibilità insufficiente può quindi alterare anche la risposta cellulare agli stimoli meccanici e influenzare proliferazione, differenziamento e riparazione dei tessuti.

Due Componenti di una stessa rete

Matrice extracellulare e colesterolo appartengono dunque alla stessa rete fisiologica. Una MEC integra favorisce la comunicazione cellulare, limita l'infiammazione e riduce la ritenzione delle LDL; una MEC alterata favorisce invece la disfunzione endoteliale e crea le condizioni perché il colesterolo contribuisca alla formazione della placca aterosclerotica.



Medicina integrata

Un monitoraggio completo dell'ipercolesterolemia

Guardare oltre il colesterolo

Per stimare il rischio cardiovascolare non bastano colesterolo totale e LDL-C. L'aterosclerosi nasce dall'interazione fra lipoproteine, infiammazione, metabolismo glucidico, funzione endoteliale, stress ossidativo e altri fattori; il monitoraggio deve quindi essere personalizzato e, quando indicato, estendersi a diversi ambiti fisiologici.

1. Metabolismo lipidico

Serve a valutare quantità, qualità e caratteristiche delle lipoproteine.

Comprende:

- Colesterolo totale
- LDL-C

- HDL-C
- Trigliceridi
- **ApoB** (numero delle particelle aterogene)
- **ApoA-I**
- Rapporto ApoB/ApoA-I
- **Lipoproteina(a)**
- **Colesterolo remnant**
- **oxLDL**

Perché?

Permette di capire non solo quanto colesterolo circola ma quante particelle aterogene sono presenti, quanto sono ossidate e quanto è importante la componente genetica del rischio.

2. Infiammazione

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica.

Può comprendere:

- hs-CRP
- fibrinogeno
- emocromo (rapporto neutrofili/linfociti)
- VES (solo in casi selezionati)

Perché?

L'infiammazione rende la placca più instabile e favorisce la progressione dell'aterosclerosi.

3. Stress ossidativo

Lo stress ossidativo favorisce l'ossidazione delle LDL e il danno endoteliale.

Possono essere utili:

- oxLDL
- eventualmente biomarcatori specifici di perossidazione lipidica (nei centri che li eseguono)

Perché?

Non conta soltanto quante LDL circolano ma anche quanto sono danneggiate.

4. Metabolismo glucidico

Una delle principali cause dell'aterosclerosi moderna.

Comprende:

- glicemia
- insulina
- HbA1c
- HOMA-IR

Perché?

L'insulino-resistenza aumenta la produzione di VLDL, favorisce le LDL piccole e dense e accelera l'aterogenesi.

5. Funzione epatica

Il fegato è il principale regolatore del metabolismo del colesterolo.

Comprende:

- ALT
- AST
- GGT (utile anche come indicatore indiretto di stress ossidativo e salute metabolica)
- ALP
- Bilirubina
- Albumina
- Eventualmente ferritina (se si sospetta steatosi o sindrome metabolica)
- Eventuale ecografia epatica (la steatosi epatica può essere presente con transaminasi normali).

Perché?

Il fegato è il principale regolatore del metabolismo del colesterolo. Steatosi e ridotta funzionalità epatica possono modificare sintesi, captazione ed eliminazione delle lipoproteine. La GGT può inoltre fornire informazioni indirette sullo stress ossidativo e sullo stato metabolico, aspetti strettamente collegati all'aterogenesi.

Va ricordato che una **steatosi epatica** può essere presente anche con transaminasi completamente normali e rappresenta una delle condizioni più spesso associate a dislipidemia, insulino-resistenza e aumento del rischio cardiovascolare. In molti casi sapere se è presente un fegato grasso è più informativo di una lieve variazione di AST o ALT.

6. Funzione tiroidea

Comprende:

- TSH
- FT4
- FT3 (quando indicato)

**Perché?**

L'ipotiroidismo rappresenta una delle cause più frequenti di ipercolesterolemia secondaria.

7. Funzione renale

Comprende:

- creatinina
- eGFR
- esame urine
- rapporto albumina/creatinina urinaria

Perché?

Il rene partecipa alla regolazione cardiovascolare e la malattia renale aumenta significativamente il rischio aterosclerotico.

8. Metabolismo del calcio

Comprende:

- calcio
- fosforo
- vitamina D
- PTH
- magnesio
- Potassio
- Sodio

Perché?

Il metabolismo minerale può influenzare la calcificazione vascolare.

9. Vitamine coinvolte nel metabolismo cardiovascolare

Comprende:

- vitamina B12
- folati
- vitamina B6
- eventualmente vitamina K2 (non esistono test routinari affidabili)

Perché?

Consentono una corretta regolazione dell'omocisteina e di numerosi processi metabolici.

10. Omocisteina

Va considerata separatamente.

Perché?

Rappresenta un importante fattore di rischio indipendente per danno endoteliale e trombosi.

11. Stato nutrizionale

Può comprendere:

- ferritina
- sideremia
- transferrina
- zinco
- rame
- selenio

Perché?

Numerosi micronutrienti influenzano le difese antiossidanti e la fisiologia vascolare.

12. Composizione corporea

Comprende:

- BMI
- circonferenza vita
- rapporto vita/altezza
- BIA multifrequenza

Perché?

L'adiposità viscerale è uno dei principali motori dell'infiammazione cronica.

13. Valutazione strumentale delle arterie

Può comprendere:

- ecocolordoppler carotideo
- CAC Score
- ABI (indice caviglia-braccio)

Perché?

Permette di verificare se il danno arterioso è già presente, indipendentemente dai valori di colesterolo.

14. Stile di vita

Spesso è il determinante più importante.

Da valutare:

- alimentazione
- attività fisica
- ritmo circadiano
- qualità del sonno
- stress cronico
- fumo
- consumo di alcol

Perché?

Sono i principali fattori modificabili che influenzano contemporaneamente metabolismo lipidico, infiammazione, funzione endoteliale e salute cardiovascolare.

Come scegliere gli esami

Non è necessario eseguire tutti questi esami in ogni persona. Profilo lipidico, ApoB, Lp(a), glicemia e valutazione della funzione epatica e tiroidea sono spesso molto utili all'inizio; gli altri accertamenti vanno scelti in base a età, fattori di rischio, sintomi e contesto clinico. La personalizzazione fa parte dell'approccio fisiologico e basato sulle evidenze.

La terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia**un'analisi critica basata sulle evidenze**

Negli ultimi quarant'anni la terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia ha occupato un ruolo centrale nella cardiologia preventiva ed è stata, nello stesso tempo, oggetto di un ampio dibattito.

I trial clinici documentano una riduzione degli eventi cardiovascolari in alcune categorie di soggetti trattati; la letteratura contiene però anche discussioni su criticità metodologiche, possibili conflitti d'interesse, rilevazione degli effetti indesiderati e differenza fra riduzione relativa e assoluta del rischio.

Questo capitolo non intende né sostenere né demonizzare i farmaci ipolipemizzanti: l'obiettivo è valutarne meccanismi, benefici potenziali, limiti e possibili rischi.

Va inoltre ricordato che questi farmaci non correggono direttamente le cause che hanno determinato la dislipidemia. Modificano uno o più biomarcatori del metabolismo lipidico; alterazioni dello stile di vita,

infiammazione, insulino-resistenza, stress ossidativo e disturbi della funzione epatica, tiroidea o del microbiota richiedono interventi differenti.

Prima di iniziare una terapia farmacologica

Prima di decidere se trattare farmacologicamente un'ipercolesterolemia è opportuno chiedersi:

- L'aumento del colesterolo è primitivo o secondario?
- È presente una reale aterosclerosi?
- Qual è il rischio cardiovascolare globale?
- Il beneficio assoluto previsto supera i possibili rischi?
- Sono già stati corretti alimentazione, attività fisica, peso corporeo, sonno, stress e alterazioni metaboliche?

Curare un numero senza comprenderne le cause può portare a decisioni poco appropriate.

1. Statine

Come agiscono

Le statine inibiscono la HMG-CoA reduttasi, enzima chiave della via del mevalonato.

La diminuzione del colesterolo intracellulare induce il fegato ad aumentare i recettori LDL, favorendo la rimozione delle lipoproteine aterogene dal sangue.

Contemporaneamente viene però ridotta anche la sintesi di numerose altre molecole biologicamente importanti appartenenti alla stessa via metabolica, tra cui:

- Coenzima Q10
 - Dolicoli
 - Farnesil-pirofosfato
 - Geranilgeranil-pirofosfato
-

Cosa mostrano gli studi

Le statine riducono in modo consistente LDL-C e ApoB.

Numerosi trial riportano una diminuzione degli eventi cardiovascolari, soprattutto nei soggetti con malattia cardiovascolare già presente.

Tuttavia è importante distinguere:

- riduzione relativa del rischio;
- riduzione assoluta del rischio.

Quest'ultima è spesso molto inferiore a quella riportata nei messaggi divulgativi e varia enormemente in funzione del rischio individuale.

Nei soggetti a basso rischio il beneficio assoluto può essere modesto.

Criticità della letteratura

Gran parte dei principali studi è stata finanziata dalle aziende produttrici.

Tra gli aspetti maggiormente discussi:

- conflitti d'interesse;
- dati individuali non sempre completamente accessibili;
- studi interrotti precocemente;
- uso prevalente della riduzione relativa del rischio;
- possibile sottostima degli effetti avversi;
- esclusione dagli studi di soggetti intolleranti.

Questi elementi non dimostrano che le statine siano inefficaci ma impongono una lettura critica della letteratura.

Possibili effetti indesiderati

Possono comparire:

- mialgie;
- debolezza muscolare;
- aumento della CK;
- riduzione del CoQ10;
- aumento del rischio di diabete nei soggetti predisposti;
- alterazioni delle transaminasi;
- interazioni farmacologiche.

Sono stati inoltre descritti, con frequenza variabile, disturbi cognitivi, neuropatie periferiche e riduzione della tolleranza allo sforzo, sebbene le evidenze rimangano controverse.

Quando possono avere senso

Il rapporto beneficio/rischio appare generalmente più favorevole:

- nella prevenzione secondaria;
- nelle ipercolesterolemie familiari;
- nei soggetti ad altissimo rischio cardiovascolare.

Risulta invece molto più discutibile trattare automaticamente persone a basso rischio basandosi esclusivamente sul valore dell'LDL.

Anche una statina "naturale" rimane una statina

Il riso rosso fermentato (*Monascus purpureus*) contiene diverse monacoline; fra queste, la monacolina K è chimicamente identica alla lovastatina. La sua origine naturale non modifica quindi il principio fondamentale del suo meccanismo d'azione: l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi riduce la sintesi epatica del colesterolo e determina un aumento dell'espressione dei recettori per le LDL.

Per lo stesso motivo il riso rosso fermentato può presentare benefici ma anche effetti indesiderati e interazioni analoghi a quelli delle statine, compresi disturbi muscolari, aumento delle transaminasi e interazioni farmacologiche. Il problema può essere ulteriormente complicato dalla variabilità della quantità di monacoline presente nei diversi preparati e dalla possibile contaminazione con citrinina, una micotossina nefrotossica. Nell'Unione Europea l'impiego delle monacoline da riso rosso fermentato negli integratori è stato fortemente limitato per motivi di sicurezza.

Il riso rosso fermentato rappresenta quindi un esempio particolarmente efficace di un principio più generale: l'origine naturale di una sostanza non costituisce di per sé una garanzia di sicurezza. La sicurezza dipende dalla molecola, dalla dose, dalla qualità del preparato, dalle interazioni, dalle caratteristiche individuali e dalla durata dell'assunzione.

2. Ezetimibe

Come agisce

Riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo bloccando il trasportatore NPC1L1.

Evidenze

Riduce LDL-C di circa il 15-20%.

L'effetto sugli eventi cardiovascolari è decisamente più contenuto rispetto alla riduzione del colesterolo ed è stato dimostrato soprattutto in associazione alle statine.

Criticità

Ridurre l'assorbimento del colesterolo potrebbe teoricamente interferire anche con l'assorbimento di altri steroli e modificare alcuni meccanismi fisiologici intestinali; l'importanza clinica di questi aspetti non è ancora completamente chiarita.

Effetti indesiderati

Generalmente ben tollerato.

Possibili:

- diarrea;



- dolore addominale;
 - alterazioni epatiche quando associato alle statine.
-

3. Inibitori di PCSK9

(Evolocumab, Alirocumab)

Come agiscono

Impediscono la degradazione dei recettori LDL aumentando notevolmente la capacità del fegato di eliminare le LDL.

Evidenze

Producono una marcata riduzione di LDL e una modesta riduzione della Lipoproteina(a).

Gli studi riportano una riduzione di alcuni eventi cardiovascolari nei soggetti ad altissimo rischio.

Criticità

Sono farmaci relativamente recenti.

Non conosciamo ancora completamente gli effetti di un'inibizione della PCSK9 mantenuta per decenni.

La PCSK9 svolge infatti anche altre funzioni biologiche ancora oggetto di studio.

Effetti indesiderati

Possibili:

- reazioni nel sito di iniezione;
 - sintomi simil-influenzali;
 - rare reazioni allergiche.
-

4. Inclisiran

Come agisce

Riduce la sintesi epatica della PCSK9 mediante RNA interferente.

Evidenze

Riduce in modo importante LDL.

Gli studi sugli endpoint clinici a lungo termine sono ancora in corso.

Criticità

Attualmente disponiamo soprattutto di dati sull'abbassamento del colesterolo, mentre le conoscenze sugli effetti clinici a lungo termine sono ancora limitate.

5. Acido bempedoico**Come agisce**

Inibisce l'ATP-citrato liasi.

Agisce principalmente nel fegato.

Evidenze

Riduce moderatamente LDL.

Può rappresentare un'alternativa negli intolleranti alle statine.

Criticità

Esperienza clinica ancora limitata rispetto alle statine.

Possibili effetti

- aumento dell'acido urico;
 - gotta;
 - aumento del rischio di calcoli biliari in soggetti predisposti.
-

6. Sequestranti degli acidi biliari**Come agiscono**

Legano gli acidi biliari nell'intestino impedendone il riassorbimento.

Il fegato utilizza nuovo colesterolo per sintetizzarne altri.

Limiti

Possono provocare:

- stipsi;
- meteorismo;
- riduzione dell'assorbimento di vitamine liposolubili;
- interferenze con numerosi farmaci.

7. Fibrati

Come agiscono

Attivano PPAR- α migliorando il metabolismo dei trigliceridi.

Evidenze

Sono particolarmente efficaci nell'ipertrigliceridemia.

L'effetto sulla prevenzione cardiovascolare appare limitato e confinato a specifici sottogruppi.

Effetti indesiderati

- calcolosi biliare;
 - aumento delle transaminasi;
 - aumento del rischio di miopatia se associati ad alcune statine.
-

8. Acidi grassi Omega-3 ad alto dosaggio

Come agiscono

Riducendo la produzione epatica di VLDL abbassano i trigliceridi.

Evidenze

Le formulazioni farmacologiche purificate hanno mostrato risultati differenti nei vari studi.

Pertanto non è corretto considerare tutti gli omega-3 equivalenti.

Criticità

Alcuni studi hanno mostrato benefici; altri non hanno evidenziato differenze significative.

La qualità della formulazione e il contesto clinico sembrano influenzare notevolmente i risultati.

Il limite comune delle terapie ipolipemizzanti

Tutti questi farmaci condividono una caratteristica.

Agiscono prevalentemente sul metabolismo delle lipoproteine ma intervengono poco o nulla sulle cause che ne hanno favorito l'alterazione.

Non correggono direttamente:

- alimentazione inadeguata;



- sedentarietà;
- eccesso di grasso viscerale;
- insulino-resistenza;
- infiammazione cronica;
- stress ossidativo;
- alterazioni del microbiota;
- disturbi del sonno;
- stress cronico;
- ipotiroidismo;
- steatosi epatica.

Per questo motivo la riduzione del colesterolo non coincide necessariamente con il recupero della salute metabolica.

La medicina del terreno

Prendersi cura dell'organismo, non solo del colesterolo

Quando il colesterolo aumenta, limitarsi al valore numerico può essere riduttivo. Quel dato si inserisce in un insieme di segnali metabolici, ormonali, infiammatori e ambientali che devono essere letti nel loro insieme.

Con "medicina del terreno" si intende proprio questa prospettiva: non correggere soltanto un parametro di laboratorio ma migliorare il funzionamento complessivo dell'organismo e favorire il recupero della fisiologia.

Da questa prospettiva l'ipercolesterolemia può essere un segnale, non necessariamente la causa primaria del problema. La domanda non è soltanto **"come abbassare il colesterolo?"** ma anche:

- Perché il fegato sta producendo o trattenendo più colesterolo?
- È presente insulino-resistenza?
- Esiste un'infiammazione cronica di basso grado?
- Il microbiota è in equilibrio?
- La funzione tiroidea è adeguata?
- Il fegato è metabolicamente sano?
- Lo stile di vita favorisce o ostacola l'omeostasi?

Solo affrontando queste domande è possibile costruire un percorso realmente personalizzato.

La medicina del terreno, oggi spesso definita anche "funzionale", considera l'organismo come una rete di sistemi interdipendenti. Alimentazione, attività fisica, sonno, ritmo circadiano, stress, composizione corporea, metabolismo, funzione ormonale e microbiota si influenzano continuamente; modificare uno di questi elementi produce effetti anche sugli altri.

La prevenzione cardiovascolare non può quindi ridursi alla prescrizione di un farmaco o alla sola diminuzione dell'LDL. Deve agire, per quanto possibile, anche sui fattori che rendono il terreno biologico favorevole all'aterogenesi.

Gli interventi utili agiscono su più fronti e acquistano efficacia soprattutto quando vengono integrati in modo coerente.

Una **nutrizione personalizzata** deve fornire energia e nutrienti adeguati, sostenere il metabolismo glucidico e lipidico, contenere l'infiammazione e favorire una composizione corporea funzionale.

La nutraceutica, quando realmente indicata, può sostenere specifiche funzioni fisiologiche e contribuire al controllo dello stress ossidativo, dell'infiammazione e della funzione mitocondriale; non sostituisce però uno stile di vita corretto.

L'**exercise physiology** consente di trasformare l'attività fisica in uno stimolo biologico dosato e personalizzato. Un programma ben costruito può migliorare sensibilità insulinica, funzione endoteliale, composizione corporea, metabolismo lipidico e salute cardiovascolare.

Anche i **ritmi circadiani** hanno un peso concreto. Sonno sufficiente, corretta relazione fra pasti e ciclo luce-buio, esposizione alla luce naturale e adeguata alternanza fra attività e recupero contribuiscono a mantenere in equilibrio metabolismo, secrezione ormonale, funzione immunitaria e processi di riparazione.

A questi elementi si aggiungono il controllo dello stress cronico, la salute del microbiota intestinale e, quando necessario, una terapia farmacologica scelta sul profilo individuale.

L'approccio integrato non implica il rifiuto dei farmaci. Quando sono indicati possono ridurre il rischio cardiovascolare; anche in questi casi la terapia dovrebbe affiancarsi a un lavoro sulle condizioni metaboliche e fisiologiche modificabili.

L'obiettivo non è ottenere un esame del sangue "perfetto" ma migliorare la resilienza dell'organismo e la sua capacità di mantenere nel tempo un equilibrio biologico favorevole.

Conclusione

Ridurre il colesterolo al ruolo di principale responsabile dell'aterosclerosi è una lettura troppo semplice. Le conoscenze attuali descrivono un quadro nel quale il colesterolo è indispensabile alla fisiologia e il rischio cardiovascolare nasce dall'interazione di più fattori.

Il colesterolo partecipa alla struttura delle membrane cellulari, al funzionamento del sistema nervoso e della mielina, alla sintesi degli ormoni steroidei, della vitamina D e degli acidi biliari, oltre che ai processi di riparazione e rigenerazione. Anche la via del mevalonato produce molecole essenziali come coenzima Q10, dolicoli e isoprenoidi, coinvolte nella bioenergetica e in numerose funzioni cellulari.

Il problema clinico non è quindi "abbassare il colesterolo a tutti i costi" ma comprenderne il metabolismo, preservarne le funzioni fisiologiche e ridurre il rischio cardiovascolare quando questo è realmente aumentato.

L'aterosclerosi è multifattoriale: contano il numero delle particelle aterogene (ApoB), la loro eventuale ossidazione (oxLDL), la presenza di Lp(a), il remnant cholesterol, l'infiammazione cronica di basso grado, lo stress ossidativo, l'insulino-resistenza, la disfunzione endoteliale, la pressione arteriosa, il metabolismo del calcio, il microbiota intestinale e altri fattori metabolici.

Ne deriva la necessità di una valutazione individuale. Quando la terapia farmacologica è chiaramente indicata va utilizzata; negli altri casi, e comunque in parallelo, è ragionevole intervenire sui fattori modificabili che favoriscono l'aterogenesi.

Questo significa adottare uno stile di vita fisiologicamente coerente e costruito sulle caratteristiche della persona.

L'obiettivo è migliorare la fisiologia complessiva dell'organismo, sostenendo il corretto funzionamento di fegato, intestino, endotelio vascolare, mitocondri, matrice extracellulare (MEC) e sistemi immunitario, nervoso ed endocrino.

Le statine riducono la sintesi di colesterolo e, in specifiche categorie di soggetti ad alto o altissimo rischio cardiovascolare, hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari. La loro azione interessa però la via del mevalonato nel suo insieme; la decisione di iniziare il trattamento deve quindi derivare da una valutazione personalizzata del rapporto beneficio/rischio e non dal solo valore del colesterolo totale o dell'LDL-C.

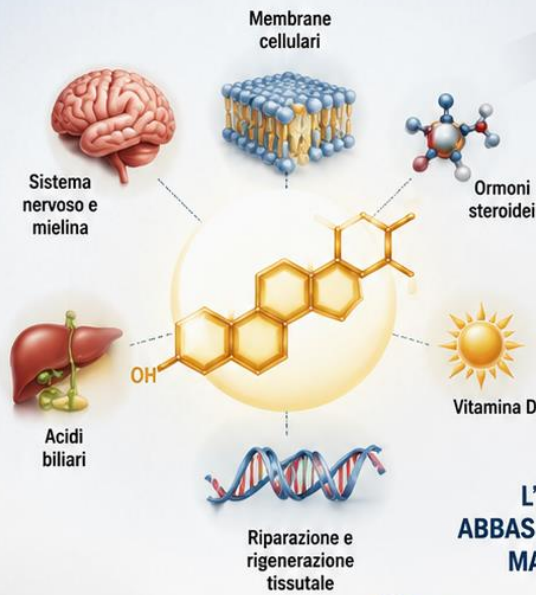
La prevenzione moderna richiede quindi una valutazione più ampia del semplice colesterolo totale e può comprendere, quando indicato, gli strumenti descritti nei capitoli precedenti.

Il risultato da perseguire non è un singolo "buon valore di colesterolo": sono arterie sane, minore infiammazione, funzione endoteliale conservata e un organismo capace di mantenere il proprio equilibrio.

In medicina preventiva concentrarsi su un solo parametro di laboratorio è raramente sufficiente. Il colesterolo va interpretato come una molecola essenziale il cui metabolismo deve essere compreso, monitorato e, quando necessario, riequilibrato con un approccio personalizzato e coerente con le evidenze cliniche disponibili.

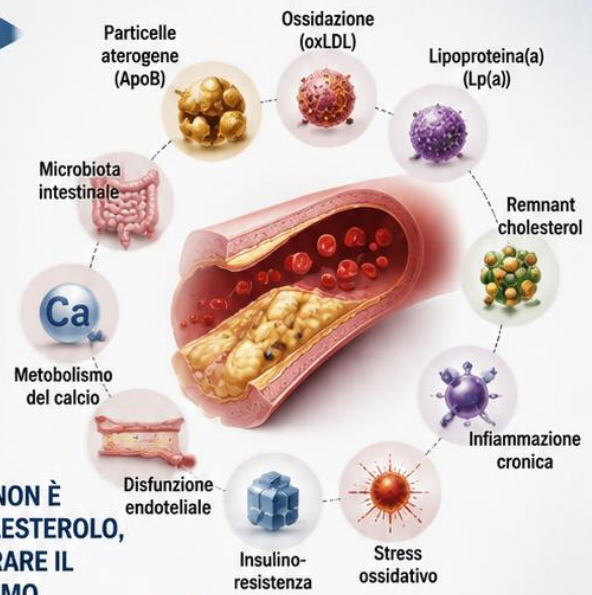
IL COLESTEROLO È ESSENZIALE

Una molecola indispensabile per la vita



L'ATEROSCLEROSI È MULTIFATTORIALE

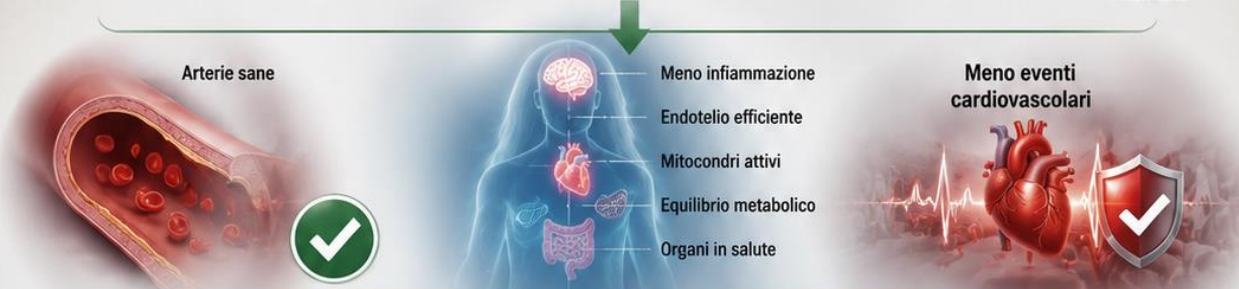
Non è causata solo dal colesterolo



**L'OBIETTIVO NON È
ABBASSARE IL COLESTEROLO,
MA RIEQUILIBRARE IL
METABOLISMO**



APPROCCIO PERSONALIZZATO E INTEGRATO



CURARE IL TERRENO È IL MIGLIOR MODO PER PROTEGGERE IL FUTURO.

Comprendere • Monitorare • Riequilibrare • Prevenire

I 10 falsi miti sul colesterolo

1. Il colesterolo è sempre dannoso.
2. Più è basso meglio è.
3. Il colesterolo alimentare coincide con quello nel sangue.
4. HDL sempre buone.
5. LDL sempre cattive.
6. Conta solo il colesterolo totale.
7. Le placche sono fatte solo di colesterolo.
8. Le statine agiscono solo sul colesterolo.
9. Tutti devono assumere statine (anche come prevenzione).
10. Esiste un unico esame sufficiente.

Bibliografia essenziale

• Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2019;139:e1082-e1143.

Ross R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-874.

Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524-533.

Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015;161:161-172.

Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell.* 1997;89:331-340.

Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86:484-493.

Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-2472.

Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol.* 2019;4:1287-1295.

Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;118:547-563.

Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high risk of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2011;32:1345-1361.

Tsimikas S. A test in context: Lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:692-711.

- Koschinsky ML, Marcovina SM. The relationship between lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2022;33:1-9.
- Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res*. 2009;50:S376-S381.
- Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:707-727.
- Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:618-625.
- Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:2383-2393.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Circulation*. 2003;107:363-369.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART study). *Lancet*. 2004;364:937-952.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER). *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease (HOPE-3). *N Engl J Med*. 2016;374:2021-2031.
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-2561.
- Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390-399.
- O'Keefe JH, Lavie CJ, Guazzi M. Exercise and cardiovascular health. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1413-1426.
- Walker MP. *Why We Sleep*. New York: Scribner; 2017.
- Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2013.
- Hu FB. *Nutrition and Cardiovascular Disease*. New York: Oxford University Press; 2008.
- Lozio L. *La Probiotica*. Milano: Tecniche Nuove; 2020.
- Kousmine C. *Salvate il vostro corpo*. Milano: Tecniche Nuove.
-

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

www.giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – Luglio 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

La presente guida potrà essere aggiornata in funzione dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche. Il numero di versione e la data riportati in copertina e/o in questa pagina identificano l'edizione del documento.