

RIDURRE IL COLESTEROLO SENZA LE STATINE È ESATTAMENTE LA STESSA COSA ?

M. Uguccioni

**Unità Operativa Complessa di Cardiologia,
Ospedale CTO "A. Alesini" di Roma.**

Nelle ultime decadi si è osservata in Italia, e più in generale nei Paesi Occidentali, una progressiva diminuzione dei decessi provocati dalle principali malattie cardiovascolari; ciononostante, l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale rimangono patologie molto frequenti e sono fra le maggiori cause di invalidità permanente nella popolazione italiana. Secondo i dati dell'European Heart Network, relativi all'anno 2008, oltre il 47% dei decessi nel nostro paese è causato da malattie cardiovascolari e circa 5 persone adulte ogni 1000 abitanti presentano una grave disabilità permanente a causa di una patologia cardiovascolare¹.

L'ipercolesterolemia rappresenta, come noto, un importante fattore di rischio per l'insorgenza di manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare aterosclerotica, e per la comparsa di recidive in pazienti con precedenti eventi cardiovascolari²; tuttavia, continua ad essere una condizione scarsamente controllata nel nostro paese, come dimostrano i dati del Progetto Cuore³, secondo i quali la colesterolemia totale media è 205 mg/dl per gli uomini e 206 mg/dl per le donne, con oltre il 20% degli uomini ed il 23% delle donne al di sopra di 240 mg/dl, e circa il 37% degli uomini e il 34% delle donne con valori di colesterolemia compresi fra 200 e 239 mg/dl.

L'insieme delle evidenze derivanti da grandi trial clinici dimostra che la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo con statine comporta un significativo beneficio clinico in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare^{4,5} ed, in particolare, per ogni riduzione della colesterolemia LDL (C-LDL) di circa 40 mg/dl, si osserva una riduzione del 20% del rischio relativo di mortalità per malattia coronarica, indipendentemente dai livelli lipidici pre-trattamento⁵.

Anche se la terapia con statine è generalmente ben tollerata, oltre il 10% dei pazienti a cui è stata prescritta una statina manifesta sintomi che determinano l'interruzione del trattamento ed una percentuale di pazienti ben superiore assume il trattamento in modo discontinuo, con una sensibile riduzione dell'aderenza terapeutica⁶. Altre volte, invece, il trattamento con statine, anche condotto in modo ot-

timale, non è sufficiente ad ottenere il raggiungimento dei target lipidici previsti in quel determinato paziente⁷. Da ciò deriva che, nella cura delle dislipidemie, spesso i medici affrontano il problema clinico di un impiego di terapie ipolipemizzanti non basate sulle statine, ma su altri approcci come resine, fibrati, niacina, ezetimibe o sostanze cosiddette “nutraceutiche”, e pongono particolare attenzione alle evidenze scientifiche attualmente disponibili.

Resine

Le resine a scambio ionico interagiscono con l'assorbimento di colesterolo attraverso un “sequestro” degli acidi biliari a livello intestinale. Riducono i livelli di C-LDL in misura relativamente modesta, intorno al 10-15%, con un lieve aumento della trigliceridemia e senza effetti significativi sul C-HDL. In studi non recenti, come nel “Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial”, la colestiramina, pur riducendo i livelli di C-LDL soltanto del 12% rispetto al placebo, ha determinato una riduzione relativa del 19% dell'endpoint combinato (morte coronarica e infarto non fatale) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, durante un follow-up di 7.4 anni⁸. Le resine hanno attualmente un impiego clinico limitato, in associazione alla terapia con statine in caso di mancato raggiungimento del target. Pur non essendo tossiche perché non assorbibili, hanno però una scarsa tollerabilità per i frequenti effetti collaterali a livello gastrointestinale. Le molecole più impiegate nel passato, come colestiramina e colestipolo, possono, inoltre, limitare l'assorbimento di farmaci di impiego comune come ormoni tiroidei, diuretici tiazidici o warfarin⁹.

Inibitori dell'assorbimento del colesterolo

L'ezetimibe è il primo, e finora unico, farmaco ipocolesterolemizzante che agisce inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo senza modificare la captazione di altri nutrienti liposolubili. In monoterapia induce in soggetti ipocolesterolemici una riduzione media del C-LDL pari al 18%, mentre in associazione con statina induce una riduzione ulteriore del C-LDL intorno al 15-20%. La dose comunemente impiegata è 10 mg/die con assunzione indipendente dai pasti; non sono stati segnalati né effetti collaterali di rilievo, né interazioni farmacologiche significative. Ezetimibe in associazione con simvastatina è stata valutata in pazienti con stenosi aortica nello studio SEAS¹⁰, con una riduzione degli endpoint secondari coronarici, ma senza differenze nell'endpoint primario rappresentato dalla progressione della stenosi. Recentemente, nello studio SHARP¹¹, condotto in soggetti con insufficienza renale cronica, si è osservata una riduzione del 17% di eventi cardiovascolari nel braccio simvastatina-ezetimibe rispetto al placebo. Attualmente l'impiego di ezetimibe è proposto sia in associazione con statine, come terapia di seconda linea quando il target non è ottenibile con il massimo dosaggio tollerato di statina, che in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine. Per il futuro di ezetimibe saranno cruciali i risultati dello studio IMPROVE-IT¹², attualmente in corso su un campione molto ampio, di recente ulteriormente aumentato, di 18.000 pazienti con sindrome coronarica acuta e livelli relativamente bassi di C-LDL, randomizzati a simvastatina 40 mg ed ezetimibe 10 mg versus simvastatina 40 e placebo.

Acido nicotinic

L'acido nicotinic ha un ampio spettro di azione ipolipemizzante ma, nonostante sia un farmaco impiegato nel trattamento delle dislipidemie da oltre 50 anni, il suo meccanismo di azione non è tuttora pienamente chiarito. Ha un prevalente effetto sull'aumento del C-HDL, ma determina anche una riduzione dose-dipendente del C-LDL del 15-20% ed è l'unico farmaco attualmente disponibile, in grado di ridurre fino al 30% i livelli di Lp (a) alla dose di 2 gr/die. In passato, nel Coronary Drug Project, condotto in epoca pre-statinica, pazienti coronaropatici trattati con niacina, in un follow-up di oltre 15 anni, hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità totale rispetto al gruppo placebo¹³. Più recentemente, in un gruppo di 363 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, il trattamento con niacina in aggiunta a terapia con statine, pur riducendo i livelli di C-LDL soltanto del 12%, ha, al contrario di ezetimibe, modificato favorevolmente l'endpoint surrogato rappresentato dall'IMT (Intima Media Thickness)¹⁴. Trova attualmente un'indicazione, in associazione con statine, soprattutto nella dislipidemia aterogena con bassi livelli di C-HDL nei diabetici di tipo 2 e nei soggetti con sindrome metabolica. Tuttavia, l'impatto clinico della terapia con niacina nei soggetti in trattamento con statine non appare ancora definito, anche alla luce dei deludenti risultati dello studio AIM-HIGH¹⁵, nel quale, in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e C-LDL inferiore a 70 mg/dl, non si è osservato beneficio clinico dall'aggiunta di niacina alla terapia con statine in un follow-up di 36 mesi, nonostante un miglioramento significativo dei livelli di C-HDL e trigliceridi.

Fibrati

I fibrati agiscono attivando i PPAR-alfa a livello di muscoli, fegato e altri tessuti; riducono principalmente la secrezione epatica delle VLDL e dei trigliceridi, ma, attraverso un aumento della beta-ossidazione epatica e dell'attività della lipoprotein-lipasi, inducono anche una riduzione del C-LDL di circa il 10%¹⁶. Studi clinici condotti sul gemfibrozil e fenofibrato suggeriscono un potenziale beneficio della terapia con fibrati sul rischio cardiovascolare. L'Helsinki Heart Study, condotto con gemfibrozil versus placebo su circa 4.000 soggetti di sesso maschile affetti da dislipidemia, ha mostrato una riduzione del 34% dell'incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali nel gruppo trattato con fibrati in un follow-up di cinque anni¹⁷. In un trial di prevenzione secondaria su circa 2500 uomini affetti da malattia coronarica, seguiti in media per 5.1 anni, il gruppo in trattamento con gemfibrozil ha mostrato una riduzione relativa del 22% di infarto miocardico o morte cardiaca rispetto al gruppo di controllo¹⁸; infine, uno studio su quasi 10.000 pazienti ad alto rischio, trattati con fenofibrato versus placebo, ha osservato una riduzione del 24% di infarto non fatale nel gruppo in trattamento¹⁹. Una recente meta-analisi di 18 trial clinici condotti con fibrati ha rilevato che la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori osservata è prevalentemente attribuibile alla prevenzione degli eventi coronarici, mentre non si sono osservate variazioni significative né della mortalità totale, né di quella cardiovascolare²⁰.

Strategie nutrizionali innovative

Recentemente sono state sviluppate varie strategie nutrizionali finalizzate al miglioramento del controllo delle dislipidemie, basate soprattutto sul consumo di alimenti funzionali “sani” e di supplementazioni dietetiche. Sono anche definiti globalmente “nutraceutici” e sono attualmente impiegati nella pratica clinica, sia in associazione con la terapia ipolipemizzante tradizionale, che in alternativa soprattutto nei soggetti dislipidemici a rischio cardiovascolare non elevato²¹. Una valutazione nutrizionale di questi cibi deve prevedere la dimostrazione sia di un’evidenza clinica dei benefici sullo stato di salute, che di una buona tollerabilità con assenza di effetti collaterali maggiori. Ad oggi non vi sono, però, chiare evidenze a favore degli alimenti funzionali, per la mancanza di trial clinici di durata sufficiente a valutarne l’impatto sulla storia naturale della dislipidemia e sugli eventi cardiovascolari.

Fitosteroli

I fitosteroli si trovano in natura negli oli vegetali e, in minori quantità, in verdura, frutta fresca, cereali e legumi; in media l’assunzione con la dieta di steroli vegetali nei paesi mediterranei è di circa 500 mg/die. Agiscono inibendo per competizione l’assorbimento intestinale di colesterolo e ne riducono i livelli ematici. Un’assunzione quotidiana di circa 2 gr di fitosteroli può ridurre il C-LDL tra il 5% ed il 15%, con un effetto dose-dipendente²²; la riduzione dei livelli di C-LDL è maggiore nei soggetti con elevati livelli basali di C-LDL rispetto a quelli con valori normali o borderline e, inoltre, l’effetto ipocolesterolemizzante dipende anche dalla frequenza e dall’orario di assunzione nella giornata, oltre che dal tipo di cibo che li veicola²³. Non ci sono attualmente dati che indichino che la riduzione del colesterolo con steroli vegetali determini una prevenzione della malattia coronarica e deve esserne confermata la sicurezza di un uso prolungato.

Prodotti di soia e fibre alimentari

I prodotti a base di soia e gli isoflavoni in essa contenuti hanno probabilmente un modesto effetto sui livelli di C-LDL, peraltro non da tutti riconosciuto. La riduzione attesa è intorno al 3-5% ed è più evidente nei soggetti con elevati livelli basali di colesterolo; rimane, tuttavia, ad oggi, controverso il ruolo della soia sulla riduzione del rischio di malattia coronarica²⁴. Vi sono, invece, consistenti evidenze, disponibili sia da studi sull’animale che da trial clinici sull’uomo, a favore degli effetti ipocolesterolemizzanti delle fibre alimentari solubili. I cibi arricchiti con fibre alimentari sono di norma ben tollerati, efficaci ed indicati per ridurre i livelli di C-LDL impiegando una dose giornaliera tra 5 e 15 gr/die²⁵.

Policosanoli

I policosanoli sono una miscela naturale di alcool alifatici ad alto peso molecolare estratti dalla canna da zucchero, ai quali sono attribuiti effetti sia ipolipemizzanti, che antitrombotici ed antiossidanti, ma sulla base di dati prodotti da un singolo gruppo di ricerca²⁶. Studi clinici controllati non hanno confermato che i policosanoli derivati da canna da zucchero, riso o crusca abbiano, anche a dosaggi elevati, effetti significativi sui livelli lipidici, rispetto al placebo, in pazienti con ipercolesterolemia o dislipidemia combinata²⁷.

Lievito di riso rosso fermentato

Il lievito di riso rosso deriva da un pigmento fermentato usato da secoli in Cina. I suoi effetti di riduzione dei livelli di colesterolo totale e C-LDL²⁸ sono correlati ad un meccanismo simile a quello delle statine con inibizione dell'HMG-CoA reduttasi ad opera della monacolina, che ne è il componente attivo. Le concentrazioni di monacolina variano nelle diverse preparazioni disponibili; ne consegue una variabilità dell'effetto ipolipemizzante dei diversi prodotti. Non è inoltre pienamente documentata la sicurezza di impiego a lungo termine. Nell'unico trial clinico controllato, condotto in Cina in pazienti coronaropatici, un estratto parzialmente purificato di riso rosso fermentato ha ridotto le recidive coronariche del 45%²⁹. In assenza di nuove conferme sui benefici nei confronti degli eventi coronarici, il lievito di riso rosso può trovare un impiego nella pratica clinica soprattutto nei soggetti ipercolesterolemici con intolleranza alle statine²⁸.

Conclusioni

Le varie classi di farmaci differiscono tra loro sia per il meccanismo d'azione che per il tipo di lipidi e lipoproteine interessati dall'effetto ipolipemizzante. Se per le statine sono forti le evidenze sulla riduzione degli eventi coronarici e sulla correlazione tra intensità dell'effetto e ricadute cliniche, non altrettanto si può affermare per le altre terapie farmacologiche, per le quali le evidenze sulla riduzione del rischio vascolare sono ancora insufficienti o mancanti, come per le sostanze nutraceutiche, oppure sono state documentate, come per la niacina, in studi clinici precedenti e non riconfermate. Soltanto trial clinici randomizzati e controllati, in parte in corso, potranno dare risposte definitive alla domanda se e quali terapie ipolipemizzanti non statiniche riducano il rischio di eventi cardiovascolari ed eventualmente in quali popolazioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) European Cardiovascular Disease Statistics 2008; British Heart Foundation, Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford
- 2) *Neaton JD, Wentworth D.* Serum Cholesterol, Blood Pressure, Cigarette Smoking, and Death From Coronary Heart Disease: Overall Findings and Differences by Age for 316099 White Men. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64
- 3) *Vanuzzo D, Lo Noce C, Pilotto L et al.* Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 2008-2011: primi risultati. *G Ital Cardiol* 2010; 11:(Suppl 3):25-30
- 4) *Baigent C, Keech A, Kearney PM et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78
- 5) *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81
- 6) *Joy TR, Hegele RA.* Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150:858-868
- 7) *Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al.* Implications of recent clinical trials for the Na-

- tional Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-732
- 8) *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results*. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251:365-374
 - 9) *Davidson MH, Dillon MA et al*. Colesevelam hydrochloride (cholestigel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999; 159:1893-1900
 - 10) *Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K et al*. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-56
 - 11) *SHARP Collaborative Group*. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160:785-794
 - 12) *Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP et al*. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Amer Heart J* 2010; 159:705-709
 - 13) *Cannere PL, Berge KG, Wengler NK et al*. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-55
 - 14) *Taylor AJ, Villiness TC, Stanek EJ et al*. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361:2113-22
 - 15) *The AIM-HIGH Investigators*. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67
 - 16) *Barter PJ, Rye KA*. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation* 2006; 113:1553-55
 - 17) *Frick MH, Elo O, Haapa K et al*. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-45
 - 18) *Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al*. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418
 - 19) *Keech A, Simes RJ, Barter P et al*. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61
 - 20) *Jun M, Foote C, Lv J et al*. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-84
 - 21) *Sirtori CR, Galli C, Anderson JW et al*. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009; 203:8-17
 - 22) *Katan MB, Grundy SM, Jones P et al*. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:965-978
 - 23) *Abumweis SS, Barake R, Jones PJ*. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008; 52: 10.3402/fnr.v52i0.1811.
 - 24) *Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB*. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:772-780
 - 25) *Rideout TC, Harding SV, Jones PJ et al*. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4:1023-33
 - 26) *Mas R, Castano G, Illinait J et al*. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:439-447
 - 27) *Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R et al*. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia. *JAMA* 2006; 295:2262-69

- 28) *Becker DJ, Gordon R, Halbert SC et al.* Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:830-839
- 29) *Lu Z, Kou W, Du B et al.* Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101:1689-93