

STATINE, INFIAMMAZIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Alberto Lomuscio

Divisione di Cardiologia Ospedale San Paolo - Milano

INTRODUZIONE

Il complesso mondo del rischio cardiovascolare è stato ampiamente studiato da molti decenni, e la costellazione di fattori di rischio si è via via arricchita di sempre nuovi elementi, tanto da consentire una significativa riduzione degli eventi coronarici e della loro mortalità: in questo senso gli Stati Uniti hanno fatto da battistrada, dedicando negli ultimi decenni del secolo scorso sforzi e risorse notevoli per combattere le principali cause di cardiopatia ischemica, tanto che tra i cardiologi è diffuso l'aforisma secondo cui gli Anni Settanta sono stati dedicati a combattere l'ipertensione, gli Anni Ottanta il fumo di sigaretta, e gli Anni Novanta il colesterolo.

Nonostante questi sforzi per ridurre l'impatto malefico dei fattori di rischio, però, i risultati sono stati soltanto parziali: per quanto concerne la dislipidemia, ad esempio, ancor oggi oltre la metà della popolazione italiana presenta valori di colesterolemia totale maggiori di 200 mg/dl, e quasi due terzi degli italiani ha un colesterolo-LDL (c-LDL) maggiore di 115 mg/dl [1].

E' importante però definire cosa si intende per dislipidemia come fattore di rischio cardiaco: ciò che la caratterizza come tale, infatti, è la sua potenzialità aterogena, ossia la sua capacità di produrre ostruzioni arteriose coronariche, carotidee o in altri distretti, tali da generare sindromi cliniche potenzialmente fatali o disabilitanti. La dislipidemia è caratterizzata da un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale, di c-LDL, di trigliceridi, e/o da una diminuzione del colesterolo-HDL (c-HDL), popolarmente noto come "colesterolo buono".

Come è noto, i lipidi non sono idrofili, per cui non si sciolgono nell'acqua e nel sangue, per cui devono essere trasportati grazie al legame con particolari proteine (le Apo-proteine), con le quali realizzano composti chimici detti lipoproteine, chiamate LDL (Low Density Lipoproteins) e VLDL (Very Low Density Lipoproteins), rispettivamente quando la densità di questi composti è bassa o molto bassa; queste lipoproteine veicolano rispettivamente il colesterolo (LDL) e i trigliceridi (VLDL) dal fegato alle cellule dei tessuti periferici. Esistono anche le HDL (High Density Lipoproteins) che invece captano il colesterolo dai tessuti e lo conducono verso il fegato, realizzando così un'azione di "pulizia" dell'endotelio arteriolare, tanto da essere state chiamate "gli spazzini" dei vasi sanguigni. Da quanto detto ben si comprende come i valori delle LDL e delle VLDL, potenzialmente aterogeni in quanto capaci di depositare colesterolo nelle arterie, vadano tenuti bassi, mentre i valori di c-HDL dovrebbe essere il più possibile elevato, allo scopo di garantirne l'effetto "scavenger" di rimozione dei rifiuti lipidici dalle arterie stesse.

La valutazione del paziente con ipercolesterolemia deve considerare la possibile presenza di forme familiari piuttosto che secondarie a patologie endocrine (soprattutto a carico della tiroide), internistiche (soprattutto epatopatie ostruttive), iatrogene (soprattutto cortisonici, steroidi anabolizzanti), mentre i trigliceridi possono aumentare in presenza di nefropatie, diabete mellito, uso di farmaci diuretici, progestinici e altri. Per la scelta poi della statina da utilizzare, è bene rifarsi ai risultati dello studio STELLAR [2], mentre nei casi che non rispondono esaurientemente alla sola statina, è possibile aggiungere ezetimibe, sempre ovviamente in associazione a una dieta ipocolesterolemizzante. Nella Tabella 1 viene presentata una proposta di valutazione dell'impatto clinico delle dislipidemie.

TABELLA 1.
Valutazione dell’impatto clinico delle dislipidemie

- A) Raccolta dell’anamnesi familiare e dell’anamnesi cardiologica, con particolare riguardo ai fattori di rischio coronarico
- B) Prelievo venoso per la misurazione di Colesterolo Totale (CT), c-HDL e Trigliceridi (TG)
- C) Calcolo del c-LDL con la formula di Friedewald: $CT - c-HDL - (TG/5)$
- D) Ricerca di forme secondarie mediante
 - a) Glicemia, Hb glicata, OGTT
 - b) Ormoni tiroidei
 - c) Azotemia, Creatininemia, Proteinuria delle 24 ore
 - d) Funzionalità epatica
 - e) CPK (per poter istituire una terapia con statine)
- E) Misurare il BMI (Body Mass Index) con la formula: $Peso (Kg) / Altezza (m) \times Altezza (m)$
- F) Misurare la circonferenza addominale

Per quanto riguarda la circonferenza addominale, i valori normali variano a seconda del sesso, dell’età e di alcune altre caratteristiche: in genere si assume che valori superiori a 102 cm nel maschio e a 88 cm nella femmina siano indicativi di rischio cardiovascolare accentuato. E’ opportuno precisare che i valori presentati nella Tabella 2 non si applicano in età infantile e per soggetti, anche se adulti, di statura molto bassa (al di sotto di m 1,52). Anche coloro che presentano un aumento di massa addominale legata al tessuto muscolare, come atleti di resistenza e culturisti, non possono essere considerati, in quanto i valori di circonferenza addominale non sono legati ad un aumento della massa adiposa.

TABELLA 2
Rischio coronarico collegato alla circonferenza addominale [3]

	MASCHIO	FEMMINA
RISCHIO	cm	cm
Molto elevato	> 120	> 110
Elevato	100-120	90-110
Basso	80 – 99	70-89
Molto basso	< 80	< 70

NUOVI PARAMETRI INDICATIVI DI DISLIPIDEMIA

Oltre ai parametri appena descritti, sono stati proposti altri parametri indicativi di dilipidemia per meglio definire il rischio cardiovascolare legato ai disturbi del metabolismo lipidico nell’organismo [4, 5]. Tra questi nuovi parametri si possono ricordare il colesterolo non-HDL (c-non-HDL),e la

componente apoproteica delle lipoproteine (apoB a apoA-I). Il c-non-HDL rappresenta il colesterolo contenuto in tutte le lipoproteine a potenzialità patogena, in quanto, a differenza del solo c-LDL, comprende altre lipoproteine aterogene come le VLDL e le IDL (Intermediate Density Lipoproteins). In tal modo si otterrebbe una modalità di calcolo molto più precisa del rischio coronarico rispetto alla valutazione del semplice c-LDL, proprio perché, come detto, vengono incluse tutte le lipoproteine capaci di depositare materiale lipidico nelle arterie.

La miglior correlazione di c-non-HDL e di apoB con la morbilità cardiovascolare è stata dimostrata di recente dallo studio INTERHEART [6], uno studio caso-controllo che ha coinvolto pazienti trattati con statine fino a giungere a livelli di c-LDL inferiore a 100 mg/dl. Sono invece ancora da confermare le osservazioni preliminari secondo le quali il rapporto apoB/apoA-I sarebbe il miglior indicatore del rischio coronarico.

AZIONI NON IPOLIPEMIZZANTI DELLE STATINE

Vi sono numerosi lavori che confermano effetti delle statine non legati alla riduzione del colesterolo, in quanto si è osservato che l'effetto benefico di questi farmaci non di rado supera gli effetti attesi dalla sola riduzione del colesterolo [7], come nello studio WOSCOPS, nel quale la pravastatina ha determinato una riduzione del rischio cardiovascolare significativamente più consistente di quanto ci si potesse attendere utilizzando il Framingham Risk Score [8]. Gli effetti non ipolipemizzanti delle statine sono definiti pleiotropici, e consistono principalmente nell'azione anti-infiammatoria e nel blocco della progressione dell'aterosclerosi, fenomeni tra loro strettamente collegati [9-12].

La flogosi ha un'importanza notevole nella progressione della malattia aterosclerotica, producendo non solo un aumento della placca, ma anche una destabilizzazione della stessa, con incremento della probabilità di erosione, e/o rottura e infine formazione del trombo che sfocia poi nella patologia coronarica clinicamente evidente, come ad esempio l'infarto miocardico. Il miglior indicatore della flogosi si è dimostrata la PCR (Proteina C Reattiva), che viene prodotta dal tessuto epatico dietro stimolazione delle citochine liberate in sede di infiammazione. La PCR, e soprattutto la PCR ad alta sensibilità (hsPCR: high-sensitivity-PCR) è in grado di suddividere i pazienti in tre gruppi, in base al rischio coronarico: il rischio è basso al di sotto di 1 mg/L, intermedio tra 1 e 3, e elevato oltre i 3 mg/L [13-16]. Pertanto l'attenzione degli studiosi si è spostata sulla necessità di provocare una diminuzione della PCR mediante azioni farmacologiche, ed effettivamente gli unici farmaci in grado di ottenere tale risultato sono le statine, anche se non è ancora del tutto chiaro se questo effetto sia correlato o meno con la diminuzione del colesterolo.

Il primo lavoro che ha studiato l'azione antiflogistica delle statine in modo prospettico è stato il PRINCE [17], che ha valutato oltre 1700 pazienti senza cardiopatia ischemica in anamnesi. A distanza di circa 6 mesi dall'inizio della somministrazione di pravastatina, la PCR era diminuita del 17%, senza che si manifestasse alcuna variazione della stessa nel gruppo placebo. L'azione antiflogistica delle statine è correlata agli effetti inibitori sulla trasformazione del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA in mevalonato. Quanto detto rende ovvia la deduzione che la flogosi può rappresentare un rischio per le coronarie anche indipendentemente dai livelli di colesterolemia, e pertanto si giustificerebbe l'uso delle statine anche in pazienti con colesterolo normale, qualora i livelli di PCR fossero elevati: e questo sembra dimostrato dai risultati dello studio PROVE IT-TIMI 22, nel quale la miglior prognosi veniva raggiunta dai pazienti che, oltre alla colesterolemia normale, raggiungevano anche livelli normali di PCR [18]. A conferma di ciò, il successivo studio JUPITER ha valutato prospetticamente l'azione della rosuvastatina in pazienti con PCR elevata e normali livelli di c-LDL: lo studio ha avuto un tale successo da essere interrotto anticipatamente dopo due anni per eccesso di beneficio! Infatti in questi pazienti il rischio cardiovascolare, di infarto e di ictus si è addirittura dimezzato [19]. Le principali caratteristiche dello studio JUPITER sono riassunte nella Tabella 3:

TABELLA 3

Caratteristiche principali dello studio JUPITER

- STUDIO JUPITER: Justification for the Use of statins in Primary prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
- Trattasi di trial clinico randomizzato in prevenzione primaria effettuato su 17.802 pazienti con normale colesterolo LDL e livelli di hsPCR > 2 mg/L, allo scopo di studiare gli effetti della Rosuvastatina (al dosaggio di 20 mg al dì) sulla comparsa di eventi cardiovascolari.
- FOLLOW-UP: dopo meno di due anni, nei pazienti trattati, il rischio relativo di infarto miocardico, ictus cerebrali, angina instabile, necessità di rivascolarizzazione coronarica, decesso cardiovascolare è sceso del 44%, con NNT (numero di pazienti da trattare per evitare un evento ogni 5 anni) di 25. Il c-LDL si è ridotto del 50% e la hsPCR del 37%
- E' stato osservato un lieve (ma significativo) aumento dei casi di diabete mellito nei pazienti trattati.

QUANDO LE STATINE NON BASTANO

Le statine non sono prive di effetti collaterali, come l'aumento delle CPK conseguente alla sofferenza muscolare, e questi effetti collaterali sono correlati al dosaggio del farmaco [20-21]: risulta quindi evidente l'opportunità di ridurre il dosaggio della statina mantenendo inalterata l'efficacia ipolipemizzante associando alla statina un farmaco che contribuisca a ridurre il colesterolo con un meccanismo diverso da quello delle statine. Questo nuovo farmaco è l'Ezetimibe, il quale blocca l'assorbimento del colesterolo legandosi alla proteina niemannpick C1-like [22].

Lo studio ENHANCE [23] ha valutato l'associazione tra simvastatina ed ezetimibe, utilizzando come gruppo di controllo pazienti che ricevevano soltanto simvastatina: si è osservato un marcato miglioramento del profilo lipidico, con un c-LDL diminuito del 55% (solo il 39% nel gruppo di controllo), una PCR ridottasi del 47% (solo il 29% nel gruppo di controllo). Quello che però ha sorpreso non poco i ricercatori è che lo spessore della parete carotidea (IMT, intimal-media thickness), parametro utilizzato per valutare la progressione della malattia aterosclerotica, non differiva in modo significativo tra il gruppo trattato con ezetimibe e il gruppo trattato con la sola simvastatina. Va però rilevato che la valutazione della parete carotidea mediante l'IMT, nonostante sia ampiamente utilizzato come surrogato clinico, non può sostituirsi ai parametri clinico-prognostici, e per questo motivo, come ben afferma Prati [22]: "*L'ENHANCE non può rappresentare un verdetto sull'impiego dell'associazione simvastatina + ezetimibe*". Ciò perché è stata utilizzata la valutazione ultrasonografica carotidea e non quella coronarica, e non è dimostrato che le modificazioni dell'IMT carotideo abbiano come conseguenza la riduzione degli eventi cardiovascolari. Inoltre molti pazienti dello studio assumevano statine in precedenza, e pertanto l'aterosclerosi potrebbe essere stata già bloccata o ridotta prima dell'inizio dello studio. Saranno probabilmente i risultati dello studio IMPROVE-IT che porteranno chiarimenti in materia.

DISLIPIDEMIE E DIABETE MELLITO

Vi è ampia documentazione in letteratura secondo cui la terapia antidislipidemica con le statine ha ridotto significativamente gli eventi cardiovascolari anche nei soggetti diabetici, dimostrando una potenza preventiva sia per quanto concerne la prevenzione primaria che secondaria [24]. I valori

raccomandati dal NCEP ATP III per la prevenzione secondaria sono al di sotto dei 200 mg/dl per il colesterolo totale, e al di sotto dei 100 mg/dl per il c-LDL [25]. Nel diabetico la dislipidemia è spesso rappresentata, più che da marcati aumenti del colesterolo totale, da aumento dei trigliceridi e del c-LDL, e dalla riduzione del c-HDL: poiché sembra che per ogni aumento di soli 10 mg/dl di c-LDL vi sia, nel diabetico, un incremento del 12% del rischio cardiovascolare, si comprende come sia quanto mai necessario utilizzare senza indugio le statine nei diabetici, anche in presenza di dislipidemia non particolarmente accentuata [26]. Non bisogna però dimenticare che nonostante la riduzione della colesterolemia LDL, nel diabetico, a differenza del non-diabetico, permane una certa quota di rischio residuale, in quanto l'ipertrigliceridemia e la riduzione del c-HDL rappresentano pericolosi alleati del c-LDL. Per tale motivo è utile associare alle statine anche sostanze a base di Omega-3 o fibrati. Per quanto riguarda questi ultimi, in particolare, sono interessanti i risultati dello studio FIELD, che utilizzando il fenofibrato ha visto ridurre significativamente la trigliceridemia e, parallelamente, l'incidenza di eventi cardiovascolari [27].

BIBLIOGRAFIA

1. www.cuore.iss.it
2. Jones PH et Al: STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003, 92:152-60
3. ACSM: ACSM Guidelines for exercise testing and prescription. 7th Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 61 (2005)
4. Davidson MH: Is LDL-C passed its prime? The emerging role of non-HDL, LDL-P, and apoB in CHD risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:1582-3
5. Kastelein JJ et Al: TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008, 117:3002-9
6. McQueen MJ et Al; INTERHEART Study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): a case-control study. *Lancet* 2008, 372:224-33
7. Crea F, Sgueglia G: Impiego di statine nei normocolesterolemici con indici di infiammazione sistemica. Un ulteriore allargamento all'impiego di questa classe di farmaci? In: Prati PL (ed): *Conoscere e curare il cuore 2009*. Essebiemme ed, Noceto (PR), 2009.
8. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 1998, 97:1440-45
9. Massy ZA et Al: Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction? *Lancet* 1996, 347:102-3
10. Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001, 21:1712-19
11. Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115-126
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105:1135-43
13. Danesh J et Al: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2004, 350:1387-97
14. Lowe GD: Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005, 3:1618-27
15. Pai JK et Al: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004, 351:2599-610
16. Ridker PM: The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived: how low to go for hsCRP? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:1222-4

17. Albert MA et Al; Prince Investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001, 286: 64-70
18. Ridker PM et Al: Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005, 352:20-28
19. Ridker PM: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003, 108: 2292-97
20. Cannon CP, Braunwald E et Al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004, 350:1495-1504
21. Grundy SM: Promise of low-density lipoprotein lowering therapy for primary and secondary prevention. *Circulation* 2008, 117: 569-573
22. Prati F: Statine da sole o associate ad ezetimibe? Dubbi e certezze dopo lo studio ENHANCE. In: Prati PL (ed): *Conoscere e curare il cuore* 2009. Essebiemme ed, Noceto (PR), 2009.
23. Kastelein JP et Al: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008, 358:1431-43
24. Brunetti P: Come rendere più efficace la prevenzione primaria nel paziente diabetico. In: Prati PL (ed): *Conoscere e curare il cuore* 2009. Essebiemme ed, Noceto (PR), 2009.
25. Executive Summary of the 3rd Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3). *JAMA* 2001, 285:2486-97
26. Howard BV et Al: LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000,20:830-35
27. 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