Si incrina la teoria lower is better sul colesterolo LDL

Data 24 gennaio 2008
Categoria cardiovascolare

I risultati dello studio ENHANCE mettono in discussione l'assioma che quanto più il colesterolo LDL viene abbassato, non importa come, meglio è.

I risultati dello studio ENHANCE stanno provocando un terremoto. Sull'argomento sono stati pubblicati due ampi contributi a cui rimandiamo in calce.

> In sintesi: in una popolazione di soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, ezetimibe 10 mg, associato a simvastatina 80 mg/die, pur abbassando il colesterolo LDL in misura significativamente maggiore rispetto alla sola simvastatina, non ha determinato alcun beneficio sull'andamento dell'ateromasia carotidea.

La maggior parte degli studi su cui poggia la teoria della riduzione del rischio cardiovascolare in virtù di una diminuzione intensa del colesterolo LDL si basa prevalentemente sui risultati degli studi sulle statine, che non fanno solo questo, ma agiscono in molti altri modi, di cui solo alcuni conosciuti in parte.

Pertanto è possibile che l'abbassamento dello LDL colesterolo sia una sorta di epifenomeno collegato a qualche altra azione ancora non individuata che è effettivamente responsabile della riduzione degli eventi. Ovviamente è ancora presto per gettare alle ortiche la teoria "lower is better", tuttavia alcuni scricchiolii si sono avvertiti anche prima dei risultati dello studio ENHANCE. Due agenti che abbassano lo LDL colesterolo come gli estrogeni ed il torcetrapib in realtà sono stati associati ad un aumento del rischio cardiovascolare. La spiegazione avanzata per questo apparente paradosso è che, nel caso degli estrogeni, l'azione sul colesterolo sia sopravanzata da un effetto protrombotico e, nel caso del torcetrapib, l'effetto positivo sulle LDL sia contrastato e sopravanzato da un effetto di incremento della pressione arteriosa. Ma saranno spiegazioni esaustive?

Un' ulteriore possibilità è che le LDL siano un insieme eterogeneo di lipoproteine a diverso grado di potenziale dannoso sul sistema cardiovascolare. In particolare sarebbero soprattutto le LDL ossidate le più nocive.

Un interessante studio (1) sul potere predittivo dei livelli circolanti di LDL ossidate in merito agli eventi cardiovascolari è stato realizzato da un gruppo belga che ha studiato 178 pazienti con malattia coronarica, confermata angiograficamente (CAD) e 126 soggetti, appaiati per età e sesso, senza malattia coronarica. Lo score di rischio cardiovascolare globale (GRAS) è stato calcolato considerando età, colesterolo totale e LDL, pressione sanguigna, diabete mellito e fumo. I livelli circolanti di LDL in forma ossidata sono stati misurati con metodo ELISA. Rispetto ai controlli i soggetti con CAD mostravano livelli circolanti significativamente più elevati di LDL ossidate ($P<0.001$) ed un valore più elevato dell'indice di rischio cardiovascolare GRAS ($P<0.001$). La sensibilità per CAD era del 76% per i livelli circolanti di LDL ossidate (55% per gli uomini e 81% per le donne) rispetto al 20% del GRAS (24% per gli uomini e 12% per le donne), con una specificità del 90%. Il valore predittivo per gli eventi cardiovascolari delle LDL ossidate circolanti era aggiuntivo rispetto allo score GRAS.

E' pertanto possibile che agenti che abbassino le LDL totali, ma non quelle ossidate, non apportino vantaggi sugli eventi clinici.

Lo studio ENHANCE non era disegnato per valutare eventi clinici, bensì un fenomeno biologico quale lo spessore miointimale carotideo. Per coerenza con la linea editoriale della testata, per adesso il giudizio è stato sospeso in attesa dei risultati dello studio IMPROVE-IT, un ampio RCT su oltre 12.000 pazienti con malattia coronarica, tra cui soggetti con angina instabile ed infarto, randomizzati ad ezetimibe 10 mg/die + simvastatina 40 mg/die o sola simvastatina 40 mg/die. I pazienti verranno seguiti per 2 anni ed il trial dovrebbe concludersi nel 2011.
Nel frattempo molti pazienti continueranno a ricevere ezetimibe sulla base della teoria del "lower is better", senza alcuna prova diretta sugli eventi clinicamente rilevanti. Se è giusto sospendere il giudizio su ezetimibe, ci pare altrettanto giusto sospenderne l'uso nei nuovi pazienti, almeno finché non saranno disponibili dati sugli eventi e cercare di raggiungere i target di colesterolo, per chi ancora li totemizza in assoluto, con dosi appropriate di statine. L'approccio al contenimento del rischio cardiovascolare con alte dosi di statine, è infatti supportato da una certa evidenza clinica, specie in prevenzionesecondaria.
A questo stadio delle conoscenze l'uso di ezetimibe potrebbe essere indicato nei soggetti ad alto rischio che non tollerano l'impiego di elevate dosi di statine o in coloro in cui tale utilizzo sia controindicato o in quelli in cui non si riescano a raggiungere i livelli di LDL desiderati nonostante l'impiego di dosi elevate di statine. Non sappiamo se il raggiungimento dei mitizzati target di colesterolo conferisca vantaggi per un effetto su un obiettivo diverso ed ancora sconosciuto di cui l'abbassamento delle LDL sia solo una sorta di spia o se l'uso delle statine agisca su sottopopolazioni delle LDL a maggior effetto nocivo sul sistema cardiovascolare, ma almeno con le statine abbiamo prove su obiettivi

clinicamente rilevanti su alcune tipologie di pazienti. E' possibile anche che ezetimibe, su pazienti diversi da quelli arruolati nello studio ENHANCE, ad esempio pazienti con CAD o diabete, piuttosto che con ipercolesterolemia familiare eterozigote, fornisca risultati diversi, aspettiamo. Infatti a nostro avviso i ricercatori hanno arruolato pazienti che avevano una scarsa possibilità di manifestare miglioramenti dell'ateromasia carotidea perché erano spesso soggetti già trattati con statine. E' pertanto possibile che l'azione esercitata prima dell'arruolamento dalle statine in questi soggetti abbia prodotto già i risultati massimi e che pertanto un'ulteriore riduzione della colesterolemia non produca effetti ulteriori con una sorta di curca a plateau.

LucaPuccetti

Referenze

1) Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001;21:844

[b]Gli articoli sullo studio ENHANCE pubblicati[/b]

[url]http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3732[/url]
[url]http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3731[/url]

Commento di Renato Rossi

Al commento di Luca Puccetti si può aggiungere ancora qualcosa. La comunità scientifica, infatti, dopo che sono stati resi noti i risultati del trial, è entrata in fibrillazione e, come al solito, si sono formati due partiti schierati su fronti opposti: da una parte c'è chi sostiene che l'ezetimibe non ha alcuna dimostrazione di efficacia su end-point clinici quindi ci sono poche ragioni per usarlo, dall'altra chi ricorda che lo studio ENHANCE aveva un end-point surrogato quindi coerenza impone che si aspetti l'esito degli studi in corso prima di emettere un verdetto definitivo, nel frattempo il farmaco può essere usato in chi non raggiunge i target desiderati di LDL con le statine oppure in chi tollera solo dosaggi bassi di statine, insufficienti a ridurre il colesterolo a livelli accettabili. Inoltre si sta discutendo sul teorema del "lower is better", teorema che lo studio ENHANCE sembra avere in parte scalfito. Tuttavia vi è da dire che la comuntà scientifica ha la memoria corta. Come ha ricordato giustamente Puccetti, ci sono studi di prevenzione secondaria che sembrano giustificare, nei pazienti ad alto rischio, l'uso di alte dosi di statine onde arrivare a bassi valori di colesterolo LDL. Ma vi sono anche studi che suggeriscono che non necessariamente arrivare a tali valori comporta dei benefici clinici. Come si è ricordato in una pillola precedente, nello studio "A to Z" l'uso di alte dosi di statina portò ad una maggior riduzione del colesterolo LDL, ma non ad una riduzione dell'end-point primario (morte cardiovascolare, infarto non fatale, stroke, ricovero per sindrome coronarica acuta). Anche nello studio IDEAL (quasi 9.000 pazienti infartuati) dosi elevate di statina portarono ad una riduzione maggiore del colesterolo LDL, ma non ad una riduzione statisticamente significativa dell'end-point primario (evento coronarico maggiore definito come morte coronarica, infarto non fatale o arresto cardiaco con recupero del paziente). Nel commento si ricordava anche una metanalisi di RCT su adulti coronaropatici in cui non si riuscì a dimostrare che raggiungere livelli di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dL sia preferibile che arrivare a valori compresi tra 100 e 130 mg/dL.
In conclusione, il teorema "lower is better" presenta ancora aspetti per certi versi incerti: potrebbe trattarsi, come sostengono alcuni, del fatto che il colesterolo LDL è in realtà composto da tipi differenti di molecole (come ha illustrato Luca Puccetti), oppure del fatto che la riduzione pronunciata del colesterolo "cattivo" funziona in alcune sottopopolazioni di pazienti e non in altre, o di qualche cosa d'altro che ancora non conosciamo.
Per ulteriori dettagli si consiglia di consultare la pillola precedente in cui questi aspetti sono stati esaminati più approfonditamente.

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3173