Valutare il colesterolo HDL non serve in corso di terapia con statine

Data 22 settembre 2011
Categoria cardiovascolare

Sebbene la misurazione della concentrazione di colesterolo HDL sia utile per la valutazione del rischio cardiovascolare iniziale, i livelli di HDL non sono predittivi di un rischio vascolare residuo in pazienti con valori molto bassi di colesterolo LDL trattati con una statina ad elevata potenza.

Studi randomizzati sulla terapia con statine sono stati coerenti nel dimostrare riduzioni significative dell'incidenza di infarto del miocardio, stroke e morte vascolare sia in prevenzione primaria che secondaria. Tuttavia, in tutti gli studi, tra i pazienti in trattamento attivo è stata osservata la permanenza di un rischio vascolare residuo. Questo rischio residuo potrebbe essere spiegato in parte dal fatto che molti soggetti, dopo una terapia con statine, presentano basse concentrazioni di colesterolo HDL.

L'analisi oggetto di questo lavoro, su una coorte dello studio JUPITER (Ridker PM et al. N Engl J Med 2008; 359: 2195-207), ha valutato, in un setting di soggetti in prevenzione primaria, se il rischio residuo dopo l'inizio di una terapia con statine ad alte dosi, rispetto a placebo, fosse correlato alle concentrazioni di colesterolo HDL rilevate al basale o durante il trattamento.

Lo JUPITER, studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, era stato disegnato per valutare se rosuvastatina 20 mg/die riduceva il tasso di un primo evento cardiovascolare rispetto a placebo in 17.802 soggetti di entrambi i sessi, apparentemente sani, con livelli di LDL <3,37 mmol/l ed ad alto rischio di eventi vascolari definito da valori di proteina C reattiva ad elevata sensibilità ≥2 mg/l.
Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da diabete o con precedenti patologie cardiovascolari. L'analisi è stata effettuata nell'ambito dell'end point primario predefinito dello JUPITER ossia il verificarsi di un primo infarto del miocardio e di stroke non fatali, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa o morte cardiovascolare.
Dato che il maggiore effetto delle statine su colesterolo LDL, HDL e apolipoproteina A1 diventa evidente entro 6-8 settimane, è stato stabilito a priori di includere nell'analisi principale tutti gli eventi post-randomizzazione piuttosto che restringere l'osservazione a quelli che si verificavano in seguito ad un cut-off temporale specifico.

All'ingresso nello studio, la popolazione è stata suddivisa in quartili sulla base della concentrazione di HDL. I soggetti che durante il trattamento presentavano elevati livelli di HDL avevano anche alte concentrazioni di apolipoproteina A1 e bassi livelli di trigliceridi.
Tra i trattati con rosuvastatina, le concentrazioni di HDL mediane rilevate durante la terapia sono aumentate di 0,052 mmol/l (4%) rispetto al placebo (p=0,001).

Nel gruppo randomizzato a placebo (n=8.901), l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori diminuiva sequenzialmente in funzione dei quartili con i livelli più elevati di HDL al basale (quartile più elevato verso più basso HR 0,54; IC 95% 0,35-0,83; p=0,0039) e durante la terapia (HR 0,55; 0,35-0,87; p=0,0047). All'ingresso nello studio, il quartile con i valori più elevati di HDL nel braccio placebo presentava un rischio relativo del 46% più basso di sviluppare eventi vascolari rispetto al quartile con livelli di HDL inferiori.
Tra i pazienti trattati con rosuvastatina (n=8.900), invece, la correlazione tra le concentrazioni di HDL basali (HR 1,12; 0,62-2,03; p=0,82) o rilevate durante la terapia (HR 1,03; 0,57-1,87; p=0,97) e rischio vascolare era notevolmente attenuata e non più significativa .
Lo stesso è stato osservato anche per le concentrazioni di apolipoproteina A1 al basale e durante il trattamento che nel braccio placebo, ma non in quello trattato con rosuvastatina, erano fortemente associate, in modo inverso, al verificarsi di un primo evento vascolare.

Sebbene la misurazione della concentrazione di colesterolo HDL sia utile per la valutazione del rischio cardiovascolare iniziale, i livelli di HDL non sono predittivi di un rischio vascolare residuo in pazienti con valori molto bassi di colesterolo LDL trattati con una statina ad elevata potenza.

I risultati dello studio, quindi, hanno rilevato che, anche se nella popolazione generale il colesterolo HDL è inversamente correlato al rischio cardiovascolare, il suo valore come biomarker importante di rischio rilevato in seguito alla riduzione dei livelli di LDL grazie ad una terapia con statine ad alte dosi non è stato pienamente compreso.

Tra i punti di forza dell'analisi va evidenziata l'eliminazione di potenziati covariate che avrebbero potuto influenzare i risultati (es. sesso femminile e diabete). Tra i limiti, invece, l'avere escluso i pazienti diabetici e avere arruolato solo soggetti con livelli di LDL <3,37 mmol/l e di proteina C reattiva ad elevata sensibilità ≥2 mg/l, fattori che hanno precluso la possibilità di produrre esiti generalizzabili ad altre popolazioni.

Il commento che accompagna questa analisi post-hoc dello studio JUPITER evidenzia che gli esiti cui si è giunti sono

confermati da uno studio precedente (Ray KK et al, for the TIMI Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 424–30) sulla terapia con statine ad alte dosi nel quale è stata messa in dubbio la correlazione tra colesterolo HDL e rischio cardiovascolare in soggetti con coronaropatia stabile e con sindrome coronarica acuta.
Rimane, comunque, poco chiaro il motivo per cui le concentrazioni di colesterolo HDL non siano risultate predittive del rischio cardiovascolare in corrispondenza di livelli molto bassi di LDL. Forse in questo target di soggetti la correlazione tra livelli di HDL e rischio cardiovascolare è di entità minore.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato da Astra Zeneca, ditta produttrice di rosuvastatina. Gli autori dell'editoriale non riportano alcun conflitto di interesse.

a cura della Dottoressa Maria Rosa Luppino

Riferimentibibliografici

Ridker PM et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2010; 376: 333-39.

Hausenloy DJ et al. Dissociating HDL cholesterol from cardiovascular risk. Lancet 2010; 376: 305-06.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]