

# Ipercolesterolemia ed ipertensione: i trials clinici di intervento in pazienti con entrambi i fattori di rischio

**ANDREA MEZZETTI**

*Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti-Pescara*

Lo studio Interheart con un'indagine epidemiologica che ha coinvolto 52 nazioni ha dimostrato che la maggior parte del rischio coronarico può ancora essere spiegato attraverso i classici fattori di rischio (modificabili e non) senza distinzione di età, sesso o condizione socio-sanitaria. In particolare, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia hanno confermato di essere due tra i principali fattori indipendenti di rischio cardiovascolare. Lo studio "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT) condotto su 316.099 pazienti di età compresa tra 35-57 anni, ha dimostrato che a progressivi incrementi della colesterolemia e/o della pressione arteriosa si associano proporzionali aumenti del rischio coronario (Figura 1) e che il rischio associato con la combinazione di entrambi i fattori supera significativamente quello determinato da ogni singolo fattore (Figura 1). Pertanto l'associazione risulta avere un importante effetto moltiplicativo.

In molti studi epidemiologici queste due condizioni appaiono associate con una frequenza che non sembra essere un fenomeno casuale ma, piuttosto, delineare un comune "link" fisiopatologico. Infatti, secondo una recente indagine almeno il 40% dei pazienti ipertesi pre-

senta un ipercolesterolemia, mentre il 40% degli ipercolesterolemici è iperteso. Inoltre, recenti trials suggeriscono che il trattamento dell'ipercolesterolemia con le statine non solo migliori il profilo lipidico degli ipertesi, ma possa, anche, favorire il controllo pressorio.

La prevalenza dell'ipertensione, nelle nazioni industrializzate, varia dal 30 al 50%, mentre la dislipidemia è più comune raggiungendo, secondo il National Health and Nutrition Examination Survey NHANES), un valore pari al 56% negli uomini ed al 54% nelle donne. Lo studio di Framingham ha dimostrato che circa l'80% dei soggetti ipertesi (78% gli uomini e 82% le donne) hanno altri fattori di rischio cardiovascolare associati all'ipertensione.

Molti studi sembrano dimostrare, chiaramente, che le due condizioni hanno fattori patogenetici comuni come la disfunzione endoteliale, lo stress ossidativo e l'insulino-resistenza. A tale proposito, occorre ricordare, che l'associazione di ipertensione arteriosa e dislipidemia aterogena (trigliceridi elevati e basse HDL) sono elementi caratterizzanti la diagnosi di sindrome metabolica, una condizione associata ad un aumentato rischio cardiovascolare, la cui prevalenza è in continuo aumento, e la cui patogenesi ha come fattori prevalenti l'obesità viscerale e la resistenza insulinica (Figura 2). L'insulino-resistenza è stata riscontrata in molti modelli animali di ipertensione acquisita o geneticamente mediata, tuttavia, sebbene i meccanismi proposti siano numerosi non è ancora

*Indirizzo per la corrispondenza*

**Prof. Andrea Mezzetti**  
Policlinico "SS. Annunziata"  
Via dei Vestini  
66013 Chieti  
E-mail: mezzetti@unich.it



mentata reattività del sistema vascolare. Inoltre, uno studio su 803 individui asintomatici con età  $\geq$  ai 40 anni ha dimostrato che gli ipertesi se confrontati coi normotesi avevano livelli significativamente più bassi di HDL-colesterolo e livelli più alti di calcio nelle arterie coronarie. Un altro autore ha studiato 200 donne in post-menopausa con ipertensione non trattata ed ha rilevato che in quelle con disfunzione diastolica i valori sierici di colesterolo totale ed LDL erano più elevati ed i livelli HDL-colesterolo tendenzialmente più bassi.

Importante sembra anche essere lo stretto rapporto esistente tra colesterolemia ed espressione cellulare (endotelio, piastrine...) dei recettori AT-1 dell'angiotensina II (Figura 3). Infatti, sembra esistere una correlazione positiva tra valori di colesterolo nel sangue e l'espressione cellulare dei recettori AT-1. Quindi, è possibile che il colesterolo LDL up-regolando i recettori AT-1 possa contribuire ad un incremento dei valori pressori. Pertanto, una riduzione della colesterolemia ottenuta con terapia statinica può favorire un migliore controllo dei valori pressori sia attraverso una diminuzione della disfunzione endoteliale che attraverso una ridotta espressione dei recettori AT-1.

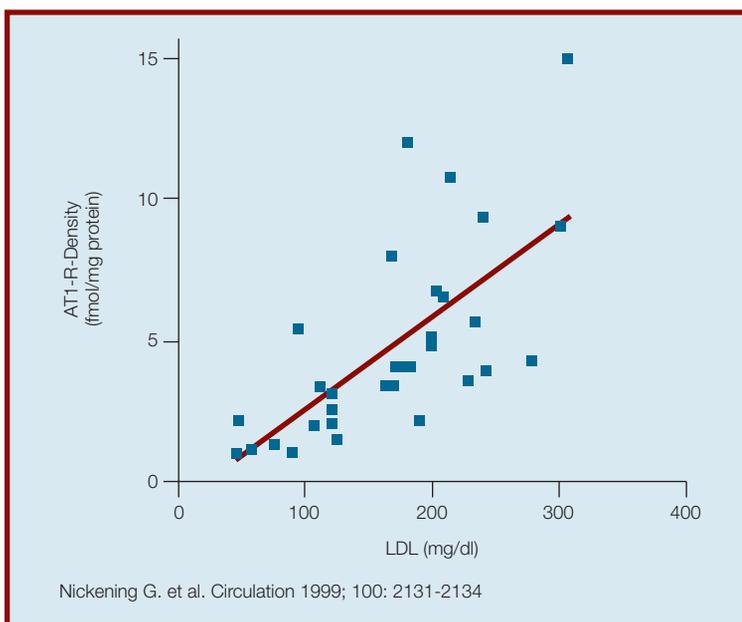
Inoltre, va sottolineato che studi condotti sui macrofagi, hanno evidenziato che una maggiore espressione cellulare dei recettori AT-1 si

associ ad una maggiore attività dell'enzima HMG-Coa redattasi, quindi della via sintetica del colesterolo.

Questi ed altri dati sembrano rafforzare l'ipotesi che l'associazione di ipertensione e dislipidemie non sia casuale ma bensì dipenda da eventi patogenetici comuni.

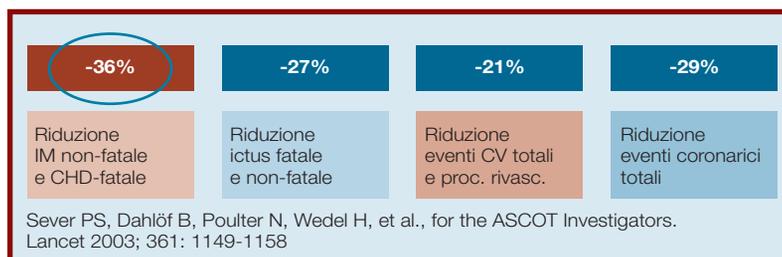
### EFFETTI DELLE STATINE SUL CONTROLLO PRESSORIO

Recenti studi suggeriscono che le statine, sia da sole che in combinazione con alcuni farmaci antipertensivi, possano favorire la riduzione dei valori pressori in pazienti con ipertensione ed ipercolesterolemia. In particolare, una recente metanalisi che includeva 20 trials (828 pazienti) randomizzati, nei quali la terapia anti-pertensiva veniva mantenuta invariata durante lo studio, ha dimostrato che le statine hanno un moderato ma significativo effetto ipotensivante. Ovvero, i valori pressori, soprattutto sistolici, sono significativamente più bassi nei pazienti trattati con statine rispetto a quelli trattati con placebo od altri ipolipemizzanti. L'effetto era più importante quando l'analisi veniva ristretta a studi in cui la pressione sistolica basale era  $>130$  mmHg ( $-4$  mmHg; 95% CI:  $-5,8-2,2$ ). In generale, l'effetto delle statine era tan-



**FIGURA 3** Relazione tra livelli plasmatici di colesterolo ed espressione di recettori AT-1 nelle piastrine di soggetti con vari livelli di colesterolemia.

**FIGURA 4** Principali risultati dello studio ASCOT-LLA. La terapia statinica determina una significativa riduzione del 36% dell'endpoint primario.



to maggiore quanto più elevato era il valore pressorio basale. La risposta pressoria era indipendente dall'età, dai livelli di colesterolo e dalla durata dello studio.

Altri studi, hanno evidenziato che le statine possono aumentare l'effetto antipertensivo di ACE-inibitori (ACE-I) e calcio antagonisti (CCB) ma non di betabloccanti o diuretici. Il meccanismo responsabile dell'effetto antiipertensivo delle statine sembra essere indipendente dalla riduzione della colesterolemia ma, piuttosto, legato ad una loro capacità di modulare lo stato infiammatorio vascolare e di migliorare la funzione endoteliale (effetti pleiotropici). Effetti che dipendono, almeno in parte, da una inibizione dell'espressione cellulare dei recettori AT-1 dell'angiotensina II.

Un recente studio, in doppio cieco e crossover, condotto su 22 soggetti normolipidemi con ipertensione sistolica isolata, ha dimostrato che l'atorvastatina riesce a ridurre la pressione anche attraverso una diminuzione della stiffness delle grandi arterie. In questo studio i pazienti ricevevano per 3 mesi 80 mg di atorvastatina al giorno o placebo. L'atorvastatina, quando comparata al placebo, oltre ad avere un effetto favorevole sull'assetto lipidico, determinava un aumento significativo della compliance arteriosa sistemica, misurata mediante tonometria carotidea e velocimetria Doppler dell'aorta ascendente. Questo positivo effetto si associava ad una riduzione significativa della pressione sistolica e diastolica brachiale (rispettivamente 6 e 2 mmHg).

### EFFETTI DELLE STATINE SULLA MORTALITÀ CORONARICA IN PAZIENTI IPERTESI

Lo studio HPS aveva per primo evidenziato che le statine sono ugualmente efficaci sia nei

pazienti ipertesi che nei normotesi. Questo dato è stato recentemente sottolineato dallo "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial" (ASCOT-LLA). In questo importante studio, il braccio "lipid lowering" (LLA) era stato disegnato per valutare l'efficacia, in termini di prevenzione primaria, di una terapia ipocolesterolemizzante con 10 mg/die di atorvastatina, in soggetti ipertesi, ben controllati sotto il profilo pressorio, con colesterolo totale  $\leq 250$  mg/dl. Il gruppo trattato quando confrontato al gruppo placebo evidenziava una riduzione del 36% del "enddpoin" primario (morte coronarica ed IMA non fatale,  $p < .0005$ ) durante un follow-up medio di 3,3 anni (Figura 4). Inoltre, i pazienti trattati con statina presentavano una riduzione del 21% degli eventi cardiovascolari e del 27% degli ictus. Questo effetto positivo era associato ad una significativa riduzione del colesterolo LDL di 37 mg/dl. Il risultato è particolarmente importante, sotto il profilo clinico, in quanto entrambi i gruppi di pazienti, atorvastatina vs placebo, avevano un buon controllo pressorio con valori medi sovrapponibili (138,3/80,4 e 138,4/80,4 mmHg, rispettivamente).

Lo studio dimostra l'efficacia, in prevenzione primaria, di una terapia con statina in soggetti ipertesi ben controllati con un rischio a 10 anni moderato, attorno al 10%. Uno degli obiettivi previsti dallo studio era, tuttavia, quello di valutare un'interazione tra statine e terapia antiipertensiva. Infatti, il braccio LLA era inserito in uno studio più ampio (ASCOT-BPLA), con un disegno fattoriale, condotto su 19.257 pazienti ipertesi che venivano assegnati a due differenti strategie di trattamento antiipertensivo, ovvero venivano confrontati due regimi terapeutici, uno a base di calcio antagonisti e ACE-inibitori e l'altro a base di beta-bloccanti e diuretici. I risultati di questo studio hanno dimostrato che il regime basato su l'amlodipina era più efficace della strategia basata sui betabloccanti

nel ridurre l'endpoint primario. È, a tal proposito, noto che sia i CCB che gli ACE-I possono inibire lo sviluppo di aterosclerosi negli animali ed hanno anche proprietà antiaterosclerotiche nell'uomo. Tali effetti sembrano, almeno in parte, disgiunti dalla riduzione della pressione arteriosa (effetto pleiotropico). Recentemente, alcuni lavori hanno suggerito una azione sinergica delle statine con ACE-I e lo studio

ASCOT sembra proporre una possibile sinergia della statina anche con il CCB. Questa interazione positiva è sostenuta da due osservazioni: la prima, che un nel gruppo trattato con CCB un significativo effetto benefico dell'atorvastatina era già visibile dopo tre mesi dall'inizio della terapia ( $P=0,02$ ) e la seconda che un numero minore di pazienti in questo gruppo aveva dovuto ricorrere all'aggiunta in terapia del secondo farmaco ovvero dell'ACE-I.

### **EFFETTI DELLA TERAPIA ANTIPERTENSIVA SUL PROFILO LIPIDICO**

È, oramai, noto da tempo che alcuni farmaci antipertensivi possono avere effetti negativi sia sul profilo lipidico che sul metabolismo glucidico. In particolare, i diuretici, soprattutto se impiegati ad alte dosi, possono aumentare i livelli plasmatici di colesterolo totale (4%), LDL (10%) e di trigliceridi interferendo con l'effetto delle statine e di altri farmaci ipolipemizzanti, e riducendone almeno parzialmente l'efficacia terapeutica. Tuttavia, un recente studio ha dimostrato che solo i "nonresponders" all'idroclorotiazide possono presentare effetti negativi sul profilo lipidico. Va, inoltre, segnalato che alcuni recenti trials, condotti con diuretici a basse dosi, non solo non hanno evidenziato sostanziali modifiche del profilo lipidico ma nemmeno effetti negativi sugli "endpoints" cardiovascolari. Comunque, è importante ricordare che i diuretici possono favorire lo sviluppo di iperglicemia a digiuno e diabete (new onset Diabetes) in pazienti ipertesi.

■ ■ ■ *È noto che sia i CCB che gli ACE-I possono inibire lo sviluppo di aterosclerosi negli animali ed hanno anche proprietà antiaterosclerotiche nell'uomo. Tali effetti sembrano, almeno in parte, disgiunti dalla riduzione della pressione arteriosa*

Allo stesso tempo, anche i beta-bloccanti possono incrementare i livelli di Colesterolo totale, LDL e VLDL e di trigliceridi e possono favorire un decremento del colesterolo HDL, anche se, un recente studio ha dimostrato che tali cambiamenti sono tempo-dipendenti e perdono significatività già dopo un anno di terapia. Altri studi suggeriscono che i betabloccanti con attività simpatomimetica intrinseca

come il pindololo, non abbiano effetti negativi sulle lipoproteine e che, in particolare, l'acebutalolo possa determinare una riduzione significativa del colesterolo totale ed LDL, mentre il carvedilolo ed il bisoprololo non avrebbero alcun effetto. I farmaci alfa-1 bloccanti sembrano essere i più metabolicamente neutri e talora possono, addirittura, correggere gli effetti negativi dei diuretici o dei betabloccanti. Infine, gli ACE-I ed i CCB non hanno effetti negativi né sul metabolismo lipidico né su quello glucidico. Al contrario, gli ACE-I sembrano migliorare la sensibilità periferica all'insulina attraverso un meccanismo solo parzialmente mediato dal blocco della produzione di angiotensina II. Per i sartani va fatta una precisazione a parte. Infatti, la maggior parte di questi farmaci che inibiscono gli AT-1 recettori dell'angiotensina II, non influenzano, in alcun modo, il metabolismo lipidico mentre sembrano migliorare significativamente la sensibilità all'insulina con un meccanismo, in parte condiviso dagli ACE-I.

Tuttavia, a tal proposito, recenti studi hanno dimostrato che due sartani, il telmisartan ed l'irbesartan possiedono, per caratteristiche molecolari, una parziale affinità per i recettori nucleari PPAR $\gamma$ . Questi sartani sono definiti "modulatori selettivi dei PPAR $\gamma$ ", ciò ad indicare che possono attivare solo parzialmente la cascata genica posta a valle di tali recettori, e quindi attivare solo alcune delle funzioni tipiche degli agonisti pieni. Ovvero, possono indurre effetti favorevoli sul metabolismo lipidico, come la riduzione della trigliceridemia e l'aumento del colesterolo HDL, escludendo gli effetti negativi come la ritenzione idrica e l'aumento

del peso corporeo che purtroppo possono associarsi alla terapia con i tipici agonisti come per es. i glitazonici. Sono, tuttavia, in corso alcuni studi che stanno valutando la reale portata di questi effetti in pazienti ipertesi con e senza diabete.

## TERAPIA COMBINATA

Nonostante, ci siano, oramai, molti dati clinici a supporto di un approccio terapeutico integrato del rischio cardiovascolare, la maggior parte dei pazienti risulta ancora sottotrattata. Anche pazienti a rischio elevato come quelli affetti da cardiopatia ischemica e/o diabete mellito spesso non vengono trattati in modo aggressivo. In particolare, un recente studio condotto negli USA ha evidenziato che meno del 10% dei pazienti con ipertensione e dislipidemia sono trattati in modo efficace, ovvero hanno raggiunto entrambi gli obiettivi terapeutici (pressione e LDL-colesterolo). Questo risultato estremamente modesto è, almeno in parte, dovuto ad una bassa persistenza delle terapie antipertensive ed ipolipemizzanti. Uno studio retrospettivo che ha valutato una coorte di 10526 pazienti ha recentemente dimostrato che la percentuale di soggetti aderente ad una terapia combinata, antipertensiva ed ipolipemizzante, si riduceva rapidamente raggiungendo, a 6 mesi, la percentuale del 34% (soggetti aderenti ad entrambe le terapie), mentre il 27-34% dei pazienti aderiva ad uno solo dei due trattamenti. Questo studio, tuttavia, segnalava un dato interessante, ovvero che l'aderenza era più probabile se le terapie venivano iniziate contemporaneamente ed erano associate alla somministrazione di pochi farmaci.

## CONCLUSIONI

Oggi in prevenzione primaria si ragiona sempre più in termini di rischio cardiovascolare globale. Infatti, la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare dipende nella maggior parte dei casi dall'associazione di due o più fattori di rischio. In molti pazienti con più fattori di rischio come ipertensione ed dislipidemia occorre ricorrere all'associazione di più farmaci per correggere, in modo efficace, ogni singo-

lo fattore. A tal proposito è importante selezionare combinazioni di farmaci (polypill) con azioni differenti e complementari che agendo su fattori diversi possano favorire la riduzione del rischio cardiovascolare globale migliorando l'effetto terapeutico e la compliance del paziente.

## LETTURE CONSIGLIATE

- Borghi C, et al. *J Clin Hypertens.* 2002; 4: 277-285.
- Borghi C. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002; 11: 489-496.
- Chapman RH, et al. *Circulation* 2003; 108 (17 Suppl IV): IV-756-757.
- Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-2497.
- Ferrara LA, et al. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 337-343.
- Ferrier KE et al. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1020-1025.
- Grundy SM, et al. *Circulation* 2004; 110 (2): 227-39 [Erratum, *Circulation* 2004; 110 (6): 763].
- Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7-22.
- Hyre AD, et al. *Ann Epidemiol.* 2007 Mar 27; [Epub ahead of print].
- Jamjoum LS et al. *Med Sci Monit.* 2002; 8: CR775-CR781.
- Kurtz TW. *Am J Med.* 2006; 119 (5 Suppl 1): S24-30.
- Lakshman MR et al. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 551-558.
- Libby P, *Cir Res* 2007, 16; 100 (3): 299-301.
- Neaton JD, et al. *Arch Intern Med.* 1992; 152 (7): 1490-1500.
- Nickenig G, *Circulation* 2004; 110: 1013-1020.
- Palmiero P, et al. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 615-620.
- Poulter NR, et al. *Lancet.* 2005, 10-16; 366 (9489): 907-913.
- Sever PS, et al. ASCOT investigators. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149-1158.
- Strazzullo P, et al. *Hypertension* 2007; 49: 792-798.
- Wierzbicki AS. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 753-760.
- Wilson PW, et al. *Arch Intern Med* 1999; 159 (10): 1104-1109.
- Yusuf S, et al. *Lancet* 2004; 364: 937-952.