

# Il rischio residuo nelle dislipidemie: ruolo delle lipoproteine ad alta densità e dei trigliceridi plasmatici

La comprensione del ruolo delle Lipoproteine a bassa densità (LDL) nel determinare il rischio di malattia cardiovascolare, soprattutto per gli eventi cardiovascolari maggiori e coronarici, e la disponibilità di farmaci in grado di incidere profondamente su livelli elevati di LDL ha trasformato le strategie terapeutiche per la riduzione delle malattie cardiovascolari negli ultimi 30 anni. La ricerca epidemiologica, di base e clinica ha portato infatti allo sviluppo di strategie mediche molto efficaci nel controllo del colesterolo LDL e del rischio cardiovascolare che ad esso si associa portando, di fatto, ad una riduzione significativa del rischio attribuibile per malattia coronarica, e più in generale cardiovascolare, senza indurre aumenti indesiderati dei casi di morte per altre cause. Nel loro insieme queste evidenze hanno contribuito a definire il ruolo della terapia ipocolesterolemizzante, di riduzione delle LDL, che si configura ormai come uno dei caposaldi della prevenzione e della terapia delle malattie cardiovascolari. Il raggiungimento di obiettivi terapeutici sempre più ambiziosi in funzione del livello del rischio cardiovascolare è il corollario di queste evidenze; esiste consenso sul fatto che questi obiettivi devono essere perseguiti e raggiunti per massimizzare gli effetti positivi di queste terapie.

Una Consensus SITECS redatta da questo gruppo di autori nel 2008 ha sottolineato l'importanza pratica ed i possibili approcci, su un piano pragmatico, finalizzati al raggiungimento degli obiettivi terapeutici per la colesterolemia LDL.

A dispetto, comunque, di queste evidenze inequivoche del successo degli interventi clinici nel ridurre il colesterolo LDL, il rischio residuo di eventi vascolari in soggetti trattati, nei quali si sia raggiunto un controllo ottimale del colesterolo LDL, rimane marcato. Infatti, un'analisi degli studi clinici pubblicati e finalizzati ad una riduzione del colesterolo LDL agli obiettivi terapeutici, mostra come sia possibile ottenere una riduzione del rischio relativo compresa tra il 25 ed il 40%: lasciando quindi una notevole porzione di pazienti (oltre la metà) che, nonostante tali trattamenti, va incontro ad eventi cardiovascolari fatali o non fatali.

Non tutto questo cosiddetto “rischio residuo” è da considerarsi legato ai livelli plasmatici di lipidi o lipoproteine: numerosi fattori di altra natura contribuiscono infatti alla malattia cardiovascolare (ad esempio diabete ed ipertensione). Pur tuttavia i dati derivati dagli stessi studi che hanno documentato l'efficacia degli interventi terapeutici atti a ridurre le LDL suggeriscono che una porzione significativa del rischio cardiovascolare residuo è associata ai livelli di specifici lipidi plasmatici, differenti dal colesterolo legato alle LDL. Limitandosi ad osservare questa parte del rischio residuo, è opportuno considerare il ruolo che giocano le HDL, in particolare il colesterolo HDL, ed i trigliceridi plasmatici nella genesi delle malattie cardiovascolari. Una quota significativa degli eventi cardiovascolari è infatti legata alla presenza di bassi livelli di HDL, e/o a livelli elevati dei trigliceridi circolanti. In questa istanza vengono in soccorso la epidemiologia, la biologia e la biochimica di base che sempre più hanno contribuito a fornire prove non solo del ruolo dei livelli di colesterolo HDL e dei trigliceridi plasmatici quali fattori di rischio ma anche a fornire studi di meccanismo di azione che forniscono un forte razionale per un ruolo causale delle lipoproteine HDL e delle lipoproteine ricche in trigliceridi nel determinare eventi che portano a malattia cardiovascolare.

Dal punto di vista epidemiologico il peso di questi fattori di rischio appare documentato in molte popolazioni nel mondo. I dati di vari studi caso-controllo e prospettici quali l'Interheart e l'Amoris puntano chiaramente in questa direzione. Le evidenze di tipo epidemiologico si associano poi alla osservazione che anche nei grandi trials di intervento con farmaci ipocolesterolemizzanti il rischio residuo conferito da bassi livelli di HDL e/o alti livelli di trigliceridi rimane significativo. Nello studio TNT, ad esempio, i soggetti nel quintile più basso dei valori del colesterolo HDL, trattati con una statina ad alto dosaggio, avevano un livello di rischio cardiovascolare del tutto analogo a quelli dei soggetti con colesterolo HDL nei quintili più alti, trattati con statina a basso dosaggio.

Appare dunque ragionevole interpretare queste osservazioni come la presenza di un residuo di rischio lipidico da attribuire a bassi livelli di colesterolo HDL.

Se l'associazione epidemiologica tra i livelli dei trigliceridi e del colesterolo HDL con il rischio cardiovascolare appare quindi ormai accertata, i meccanismi attraverso i quali questo eccesso di rischio viene generato sono ancora oggetto di studio.

Mentre per i trigliceridi è evidente un ruolo preciso nel facilitare l'insorgenza ed il mantenimento di uno stato infiammatorio, soprattutto durante la fase post-prandiale, per quanto riguarda le HDL stanno emergendo una serie di evidenze che legano la loro attività “antiaterosclerotica” non solo alla capacità di stimolare il trasporto inverso del colesterolo (la capacità dunque di portare colesterolo dalla periferia verso il fegato, dove può venire eliminato) ma anche attraverso una serie di azioni concomitanti, che spaziano dalla attività antinfiammatoria a quella di stimolo della produzione di cellule progenitrici endoteliali. Nell'*allegato 2* queste attività vengono discusse e descritte in dettaglio.

L'efficacia di vari interventi non farmacologici nel controllo dei trigliceridi e dei livelli di HDL è documentata da una notevole quantità di dati: l'esercizio fisico, per esempio, migliora i livelli del colesterolo HDL e tiene sotto controllo livelli moderatamente elevati di trigliceridi. Una dieta appropriata può modulare

i livelli di trigliceridi soprattutto in persone sensibili ai carboidrati e/o all'alcool ma tende a non modificare favorevolmente, soprattutto nel caso delle diete a basso contenuto di grassi, i livelli di HDL circolanti.

Non a caso le linee guida delle società americane ed europee per la prevenzione cardiovascolare indicano anche i livelli di colesterolo non HDL tra i parametri meritevoli di attenzione. Inoltre, livelli di colesterolo HDL inferiori ad un certo valore, normalmente 45 mg/dl per l'uomo e 50 mg/dl per la donna vengono considerati inappropriatamente bassi; tali valori contribuiscono in maniera significativa alla stima del rischio in una serie di funzioni per la stima del rischio cardiovascolare globale incluso l'algoritmo Cuore relativo alla popolazione italiana. I valori elevati per i trigliceridi vengono normalmente definiti superiori a 150 mg/dl (equivalente ad un contenuto di colesterolo superiore a 30 mg/dl nelle lipoproteine ricche in trigliceridi) da cui il tentativo di introdurre questo concetto nelle linee guida ATPIII introducendo il concetto del colesterolo non HDL, che tiene conto del rischio aggiuntivo dovuto ai trigliceridi. Alla luce di queste indicazioni la comunità medico-scientifica ha prestato un'attenzione crescente alla correlazione tra malattie cardiovascolari e questi fattori lipidici (HDL, VLDL, che sono i maggiori trasportatori di trigliceridi) come documentato negli allegati 1 e 2 che affrontano in maniera specifica il ruolo fisiopatologico di queste lipoproteine.

Per quanto riguarda gli interventi di natura farmaco-terapeutica, esiste una serie di approcci farmacologici mirati all'aumento dell'HDL. Le statine giocano, in questo contesto, un ruolo minore, che posiziona questi farmaci in un'area di efficacia dell'ordine del 3-5% sulla colesterolemia HDL e di una riduzione più o meno marcata dei trigliceridi che dipende essenzialmente dai livelli di trigliceridi di partenza. Inoltre dalla analisi dettagliata della letteratura appare evidente che i livelli di HDL in terapia continuano a mantenere il loro ruolo di fattore di rischio per quanto riguarda la incidenza di malattie cardiovascolari anche in terapia con farmaci ipocolesterolemizzanti (*vedi allegato 3*) indicando quindi la necessità, soprattutto in soggetti a rischio cardiovascolare marcato, di intervenire in modo integrato sugli altri parametri (HDL e Trigliceridi). Esiste infatti una serie di altre molecole in grado di migliorare il profilo lipidico, e specificamente i livelli dei trigliceridi e del colesterolo HDL. Tra queste vanno citati evidentemente i fibrati, l'acido nicotinico e gli acidi grassi della serie omega-3.

Una costante generale degli studi clinici svolti con questi farmaci è la minor dovizia di dati rispetto a quelli ottenuti con farmaci che riducono il colesterolo LDL. Pur tuttavia i dati sono stati sicuramente di interesse, soprattutto per quanto riguarda l'acido nicotinico, ed a nostro parere non debbono essere troppo influenzati dalle recenti vicissitudini vissute da farmaci che inibiscono l'attività della proteina di trasporto degli esteri del colesterolo (CETP). Di fatto, come discusso nell'allegato 3, resta da chiarire se l'inibizione della CETP sia la metodologia adeguata per aumentare i livelli di HDL indipendentemente da una specifica tossicità di Torcetrapib. A nostro giudizio infatti gli interventi con i quali si modificano i livelli di HDL circolanti potrebbero rappresentare una chiave di lettura di questi risultati. Molecole che incrementano i livelli di HDL con un meccanismo di azione differente vanno considerate con attenzione. Anche alla luce delle osservazioni che un aumento della produzione di APO A1 e/o un maggior turnover di HDL

paiono essere i meccanismi di base che favoriscono il ruolo antiaterogeno delle HDL stesse.

Per quanto riguarda i trigliceridi ad oggi non esistono studi specifici che documentino il beneficio assoluto di una specifica riduzione degli stessi tuttavia la loro stretta associazione a malattie vascolari quali resistenza alla insulina, e diabete, ipercoagulabilità e la forte correlazione tra ipertrigliceridemia post prandiale (una condizione dinamica analoga alla glicemia post prandiale con la quale ci confrontiamo quotidianamente più volte) e rischio cardiovascolare suggeriscono che interventi che li riducano possano essere di beneficio specie se accompagnati da un adeguato controllo dei livelli di HDL.

Sulla scia di queste considerazioni e tenendo presente che le evidenze ad oggi disponibili concordano nell'indicare il possibile beneficio di una terapia volta ad un controllo più generale delle dislipoproteinemie, ed alla luce dei dati di intervento sembrano raccomandabili le seguenti linee generali di gestione operativa della dislipidemia.

- 1) Il controllo della colesterolemia LDL deve restare il primo obiettivo nel controllo delle dislipidemie; il raggiungimento degli obiettivi terapeutici è caldamente raccomandato così come presentato nella Consensus 2008 della SITeCS.
- 2) Livelli bassi di HDL richiedono una particolare attenzione, soprattutto se segregano in famiglie. Il rischio aggiuntivo conferito da bassi livelli di HDL è evidente e va quindi considerata la possibilità di tenere sotto controllo, anche farmacologicamente, questi livelli particolarmente ridotti di lipoproteine HDL.
- 3) Livelli elevati di trigliceridi in un ambito sino a 400 mg/dl circa pongono i soggetti portatori ad aumentato rischio cardiovascolare e spesso correlano con bassi livelli di HDL. Il controllo dei trigliceridi, sia con approcci dietetici che, quando necessario, farmacologici possono portare ad un cambiamento del tutto favorevole del quadro lipidico lipoproteico soprattutto se si accompagnano ad un incremento delle HDL.
- 4) Non esistono obiettivi specifici per i livelli di HDL e/o trigliceridi. È comunque opportuno raccomandare che i livelli siano superiori ai 45 mg/dl nell'uomo e 50 mg/dl nella donna per le HDL ed inferiori a 150 mg/dl per i trigliceridi in entrambi i sessi.
- 5) Gli interventi terapeutici su HDL ad oggi disponibili mostrano una buona efficacia nella riduzione dei livelli di lesioni ateromasiche in area coronarica e suggeriscono una riduzione della mortalità per eventi cardiovascolari. Grandi trials clinici sono in corso e potranno ulteriormente confermare quanto emerge da una letteratura ventennale in questa area.
- 6) Non tutti i farmaci influenzano questi parametri in modo analogo e con meccanismo analogo è quindi opportuno considerare le evidenze disponibili in modo critico classe per classe (*vedi allegato 3*).